



SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diazepam Allgen rektiole 5 mg, oplossing voor rectaal gebruik 5 mg/2,5 ml
Diazepam Allgen rektiole 10 mg, oplossing voor rectaal gebruik 10 mg/ 2,5 ml.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diazepam 5 mg in 2,5 ml
Diazepam 10 mg in 2,5 ml

Hulpstoffen met bekend effect: 37,5 mg benzylalcohol, 2,5 mg benzoëzuur (E210), 122,5 mg natriumbenzoaat (E211), 12 vol% ethanol, 1 g propyleenglycol (E1520) per 2,5 ml

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor rectaal gebruik.
Heldere, kleurloze of licht-gelige oplossing in een rektiole (tube voor rectale toediening)..

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Epileptische en febrile convulsies
- om spierspasmen veroorzaakt door tetanus te verlichten
- als een kalmerend middel bij kleine chirurgische en tandheelkundige ingrepen
- eerste keuzemiddel bij angst en opwinding, wanneer de aandoening ernstig is, het individu uitschakelt of blootstelt aan extreme nood

Diazepam Allgen rektiole kan bij deze indicaties worden gebruikt wanneer een snel effect vereist is, maar waarbij intraveneuze injectie praktisch onuitvoerbaar of ongewenst is.
Diazepam Allgen rektiole is bijzonder geschikt voor de onmiddellijke behandeling van convulsies bij kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke dosering is 0,25 - 0,5 mg/kg. De dosering is afhankelijk van de leeftijd, het gewicht, en de individuele respons. Diazepam Allgen rektiole 5 mg, oplossing voor rectaal gebruik 5 mg/2,5 ml is eveneens beschikbaar in eenheidsdoseringen van 10 mg. Voor dosering van 10 mg wordt Diazepam Allgen rektiole 10 mg, oplossing voor rectaal gebruik 10 mg/2,5 ml aanbevolen. Aangezien Diazepam Allgen rektiole in eenheidsdoseringen van 5 en 10 mg voorkomt wordt de dosering verkregen door naar boven afronden.

Aanbevolen dosering:

Pediatrische patiënten

- Kinderen: Lichter dan 10 kg (jonger dan 1 jaar): niet aanbevolen.
- 10 tot 15 kg (1 tot 3 jaar) : één rectiole van 5 mg. Het spuitstuk van de rectiole slechts tot de helft inbrengen, tot aan de merkstreep.
- Zwaarder dan 15 kg (ouder dan 3 jaar) : één rectiole van 10 mg.

Als na 10 minuten geen effect wordt waargenomen, kan de toediening bij kinderen worden herhaald. De dosering kan om de 12 uur worden herhaald. In geval van herhaalde toediening moet de ademhaling worden gecontroleerd.

Volwassenen:

Volwassenen: twee rectioles à 10 mg

Als na 10 minuten geen effect wordt waargenomen, kan men bij volwassenen een extra rectiole Diazepam 10 mg rectale oplossing toedienen. De dosering kan om de 12 uur worden herhaald. Indien er hogere aanvangsdoseringen of herhaalde toediening plaatsvindt, dient de ademhaling te worden gecontroleerd.

Als de convulsies dan nog niet onder controle zijn, dienen er andere anti-convulsieve maatregelen te worden genomen.

De behandeling moet zo kort mogelijk zijn. De laagste dosis die de symptomen kan beheersen, moet worden gebruikt.

De patiënt dient regelmatig opnieuw te worden beoordeeld en de noodzaak van voortzetting van de behandeling moet worden geëvalueerd, vooral als de patiënt symptoomvrij is.

Oudere en verzwakte patiënten

Oudere en verzwakte patiënten dienen niet meer dan de helft van de gebruikelijke dosering voor volwassenen toegediend te krijgen.

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

Ook bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornis kan dosisreductie noodzakelijk zijn.

Patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie

Een lagere dosis wordt aanbevolen voor patiënten met chronische ademhalingsproblemen vanwege het risico op respiratoire depressie.

Wijze van toediening

Alleen voor rectale toediening. De rectioles zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. De folieverpakking dient alleen voor gebruik te worden verwijderd.

De oplossing wordt rectaal toegediend. Volwassenen dienen in de laterale positie te zijn; kinderen moeten in buikligging of zijwaartse positie zijn.

- a) Scheur de folieverpakking open. Open de tube door de dop eraf te draaien.
- b) Breng het spuitstuk volledig in het rectum. Bij kinderen onder de 15 kg, het spuitstuk slechts tot de helft inbrengen. Houd de rectiole met het spuitstuk naar beneden gericht. De inhoud van de rectiole dient volledig te worden leeg geknepen door stevige druk uit te oefenen met de wijsvinger en de duim.
- c) Om zuiging te voorkomen, houdt u de rectiole volledig samengedrukt, tot u deze uit het rectum heeft teruggetrokken. Druk de billen van de patiënten kort samen.



Het geneesmiddel is vooral geschikt voor acute klinische interventie. Wanneer lange termijnbehandeling met diazepam moet worden gestaakt, dient de dosis geleidelijk te worden verlaagd. In dit geval dient rekening te worden gehouden met de tijdelijke ontwikkeling van ontweningsverschijnselen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere benzodiazepines of voor een van de hulpstoffen in rubriek 6.1. vermelde hulpstoffen:
- Myasthenia gravis.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Slaapapnoesyndroom
- Ernstige Leverinsufficiëntie

4.4 Bijzonder Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diazepam dient alleen met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met:

- lever- of nierinsufficiëntie
- chronische longinsufficiëntie
- organische hersenafwijkingen, met name arteriosclerose.

Diazepam dient niet te worden gebruikt in gevallen van verlies of rouw, omdat psychologische aanpassingen kunnen worden geremd.

Aan het begin van de behandeling moet de individuele reactie van de patiënt op het geneesmiddel worden gecontroleerd om een snelle herkenning van een relatieve overdosis als gevolg van accumulatie te waarborgen. Dit geldt in het bijzonder voor oudere en verzwakte patiënten, kinderen en adolescenten

Diazepam dient niet gelijktijdig met alcohol te worden gebruikt, omdat het sedatieve effect kan worden versterkt. Patiënten dienen daarom te worden geadviseerd niet gelijktijdig alcohol te gebruiken om het risico op ernstige sedatie die andere ernstige gevolgen voor de patiënt kan hebben, te voorkomen (zie rubriek 4.5). Geneesmiddelen met een dempende effect op het centrale zenuwstelsel: Gelijktijdig gebruik van Diazepam met andere CZS-depressiva kan de dempende effect op het CZS versterken hetgeen mogelijk kan leiden tot ernstige sedatie en klinisch relevante cardiovasculaire en/of respiratoire depressie (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opioïden kan leiden tot ernstige sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden (zie rubriek 4.5). Beperk het gelijktijdig voorschrijven van deze geneesmiddelen tot gebruik bij patiënten voor wie de alternatieve behandelingsopties ontoereikend zijn en beperk de doseringen en tijdsduur tot het vereiste minimum. Volg de patiënten op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie.

Pediatrische populatie

Diazepam dient niet te worden gegeven aan kinderen en adolescenten zonder een zorgvuldige beoordeling van de noodzaak om dit te doen; de duur van de behandeling moet tot een minimum worden beperkt.

Specifieke patiëntengroepen

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten vanwege het risico op vallen en dientengevolge breuken, vooral bij het 's nachts opstaan . Ouderen dienen een lagere dosis te krijgen (zie rubriek 4.2).



Hoogrisicopatiënten

Diazepam wordt niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen. Diazepam dient niet te worden gebruikt in fobische of obsessionele toestanden, noch alleen te worden gebruikt bij de behandeling van depressie of angst geassocieerd met depressie vanwege het risico op zelfmoord dat zich precipiteert in deze patiëntengroep (zie rubriek 4.8).

Zoals met andere benzodiazepinen dient uiterste voorzichtigheid te worden betracht bij het voorschrijven van diazepam aan patiënten met persoonlijkheidsstoornissen. De remmende effecten van benzodiazepinen kunnen zich manifesteren als de neerslag van zelfmoord bij patiënten die depressief zijn of agressief gedrag vertonen ten opzichte van zichzelf en anderen.

Diazepam is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien het kan leiden tot het optreden van encefalopathie (zie rubriek 4.3).

Diazepam dient met extreme voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verleden van alcohol- of drugsmisbruik.

Patiënten in shock mogen alleen met Diazepam worden behandeld als gelijktijdig maatregelen worden genomen om het volumetekort te corrigeren ter voorkoming van extra negatieve effecten op de bloedsomloop. Kinetiek van diazepam kan worden beïnvloed door hypovolemie, aangezien diazepam een hoog distributievolume en lipofiele eigenschappen heeft.

Ontwikkeling van tolerantie

Verlies van werkzaamheid (tolerantie) kan optreden na langdurige en herhaalde benzodiazepine-inname gedurende een periode van weken.

Ontwikkeling van afhankelijkheid

Gebruik van benzodiazepine kan leiden tot de ontwikkeling van psychische en fysieke afhankelijkheid. Dit geldt niet alleen voor misbruik van bijzonder hoge doses maar ook voor gebruik binnen het therapeutische doseringsbereik. Het risico op geneesmiddelenverslaving neemt toe met de dosis en de duur van de behandeling. Dit risico is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van afhankelijkheid van alcohol of geneesmiddelen of drugsmisbruik.

Langdurige toediening dient te worden vermeden, tenzij er een dwingende indicatie is en het therapeutische voordeel zorgvuldig is afgewogen tegen het risico op tolerantie en afhankelijkheid. De patiënt moet na een periode van maximaal 4 weken worden geëvalueerd. In het algemeen mag de behandeling niet langer dan 8-12 weken duren, inclusief het afbouwproces. Verlenging na deze perioden dient niet zonder een her-evaluatie van de situatie plaats te vinden.

Als lichamelijke afhankelijkheid zich heeft ontwikkeld, gaat abrupt staken van de behandeling gepaard met ontwenningssymptomen (zie hieronder).

Beëindiging van de behandeling / ontwenningssymptomen.

Bij normaal gebruik van therapeutische doses, benzodiazepinen kunnen onttrekkingsverschijnselen slechts gedurende korte tijd voorkomen en kunnen bestaan uit slaapstoornissen, toegenomen dromen, hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, zweten, trillen, stemmingswisselingen, verwardheid en irritatie. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: verwarde toestand, derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid van en tinteling in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en fysiek contact, hallucinaties of epileptische aanvallen. Dit moet in overweging worden genomen wanneer patiënten langer dan een paar dagen worden behandeld.



Rebound insomnia en angst: een transiënt syndroom bij het stoppen van de behandeling waarbij de symptomen, die hebben geleid tot het gebruik van benzodiazepine, in versterkte mate terugkomen. Dit kan vergezeld gaan van andere reacties zoals, stemmingswisselingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Aangezien het risico op ontwenningssverschijnselen/reboundverschijnselen groter is na abrupt stoppen van de behandeling wordt aanbevolen de dosering geleidelijk te verlagen.

De patiënt dient aan het begin van de behandeling te worden geïnformeerd over de beperkte behandelingsduur en de geleidelijke dosisverlaging dient precies te worden uitgelegd. Het is ook belangrijk dat de patiënt op de hoogte wordt gesteld van het risico op reboundverschijnselen, om de angst voor dergelijke symptomen te verminderen, mochten ze optreden tijdens het afbouwen van het geneesmiddel.

Als benzodiazepinen met een lange halfwaardetijd worden gebruikt is het van belang te waarschuwen voor omzetting naar een benzodiazepine met een korte halfwaardetijd, aangezien zich dan onttrekkingssverschijnselen kunnen voordoen.

Amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. De aandoening treedt meestal enkele uren na de inname van het middel op en daarom, om het risico te verminderen, moeten patiënten ervoor zorgen dat ze een ononderbroken slaap van 7-8 uur kunnen hebben (zie rubriek 4.8).

Psychiatrische en paradoxale reacties

Reacties als rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, onaangepast gedrag en andere gedragsveranderingen zijn aangetoond tijdens het gebruik van benzodiazepinen. In dit geval moet de behandeling worden stopgezet. Bovengenoemde reacties zullen eerder voorkomen bij kinderen en ouderen..

Poliklinische toediening

Na poliklinische toediening (bijvoorbeeld voor kleine chirurgische of tandheelkundige ingrepen), mag de patiënt alleen naar huis gaan als hij door iemand wordt vergezeld (zie rubriek 4.7).

Informatie over hulpstoffen:

Propyleenglycol kan huidirritatie veroorzaken.

Benzoëzuur en natriumbenzoaat kunnen plaatselijke irritatie veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Diazepam wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot de farmacologisch actieve metabolieten N desmethyldiazepam, temazepam en oxazepam. Het oxidatieve metabolisme van diazepam wordt gemedieerd door CYP3A4- en CYP2C19-isoenzymen. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat hydroxylatie voornamelijk wordt gemedieerd door CYP3A4, terwijl beide isoenzymen, CYP3A4 en CYP2C19, betrokken zijn bij N- demethylering. Deze *in-vitro* waarnemingen werden bevestigd door bevindingen van *in vivo* onderzoeken met probands.

Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met actieve stoffen die CYP3A4 en / of CYP2C19 remmen of induceren, kunnen daarom de farmacokinetiek van diazepam veranderen. Aldus kunnen bekende CYP3A4- of CYP2C19-remmers, zoals isoniazide, cimetidine, omeprazol, disulfiram, fluvoxamine, fluoxetine, orale anticonceptiva en HIV-proteaseremmers, leiden tot diepe en langdurige sedatie. Enzyminducerende geneesmiddelen zoals rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) en bepaalde anti-epileptica kunnen verlaagde plasmaspiegels van diazepam veroorzaken.

Itraconazol, ketoconazol en in mindere mate fluconazol en voriconazol zijn krachtige remmers van het cytochroom P450 iso-enzym CYP3A4 en kunnen de plasmaspiegels van benzodiazepinen verhogen.



De effecten van benzodiazepinen kunnen verhoogd en verlengd zijn bij gelijktijdig gebruik. Een dosisverlaging van benzodiazepine kan nodig zijn.

Het is aangetoond dat cimetidine en omeprazol de klaring van benzodiazepinen verminderen en hun werking kunnen versterken, terwijl bekende inductoren van leverenzymen voor bijv Rifampicine de klaring van benzodiazepinen kunnen verhogen.

Fenobarbital en fenytoïne kunnen het metabolisme van diazepam versnellen.

Fenytoïneconcentraties kunnen ofwel verhoogd, verlaagd of onveranderd blijven door gelijktijdige toediening van diazepam.

Het metabolisme van diazepam wordt versneld door theofylline en roken.

Farmacodynamische interacties

Een wederzijdse versterking en effecten zoals versterkte sedatie of respiratoire en cardiovasculaire depressie kan voorkomen als diazepam samen wordt gegeven met andere geneesmiddelen met CZS-depressieve eigenschappen, zoals:

- antipsychotica
- anxiolytica
- sedativa, hypnotica, narcotische analgetica (opioïden), anaesthetica
- anti-epileptica
- sederende antihistaminica
- antidepressiva

In het geval van narcotische analgetica kan verhoging van de euforie optreden, die kan leiden tot een toename van psychische afhankelijkheid.

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen en opioïden kan leiden tot ernstige sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden (zie rubriek 4.4).

Het sederende effect kan worden versterkt in combinatie met alcohol. Dit beïnvloedt de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. Gelijktijdige inname van alcohol wordt afgeraden (zie rubriek 4.4, 4.7 en 4.9).

Gelijktijdige toediening van buprenorfine (een krachtig analgeticum) kan leiden tot ademstilstand en hypovolemische shock.

Gezien de mogelijkheid om het risico op ademhalingsdepressie te verhogen, dient gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen en natriumoxybaat te worden vermeden.

Diazepam kan de therapeutische effecten van levodopa remmen.

Gelijktijdige toediening van spierverslappers kan het spierverslappende effect versterken, vooral bij oudere patiënten en bij hogere dosering (risico op vallen!).

Andere informatie

Vanwege de langzame eliminatie van diazepam moet er met mogelijke interacties worden rekening gehouden, zelfs na stopzetting van de behandeling met diazepam.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden



Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het advies te krijgen om contact op te nemen met hun arts over stopzetting van het middel als zij van plan zijn zwanger te worden of vermoeden zwanger te zijn.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over de veiligheid van diazepam tijdens de zwangerschap. Diazepam dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, in het bijzonder niet in het eerste en derde trimester tenzij het voordeel opweegt tegen het nadeel.

Het lijkt erop dat het risico op congenitale afwijkingen bij mensen door gebruik van benzodiazepinen in therapeutische doses klein is, hoewel een gering aantal epidemiologische onderzoeken heeft gewezen op een verhoogd risico op een gespleten gehemelte. Er bestaan *case reports* van congenitale afwijkingen, mentale retardatie en neonatale nystagmus bij prenataal blootgestelde kinderen na overdosering en intoxicatie met benzodiazepinen.

Indien om dwingende redenen diazepam in de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling in een hoge dosis of in herhaalde lage doses wordt toegediend, kunnen hypothermie, hypotonie, respiratoire depressie, onregelmatige foetale hartslag en slecht zuigen van de neonaat (*floppy infant syndrome*) worden verwacht, als gevolg van de farmacologische werking van het geneesmiddel.

Het chronisch gebruik van benzodiazepinen door zwangere vrouwen gedurende de laatste maanden van de zwangerschap kan tot een lichamelijke afhankelijkheid bij de pasgeborenen hebben geleid, waardoor ze enig risico lopen op het krijgen van onttrekkingsverschijnselen (bijv. hyperactiviteit, prikkelbaarheid) in de postnatale periode.

Borstvoeding

Diazepam wordt in de moedermelk uitgescheiden en daarom moet het gebruik ervan tijdens de lactatie worden vermeden. Diazepam wordt bij de pasgeborene significant langzamer gemetaboliseerd dan bij kinderen of volwassenen. Daarom moet, als behandeling met diazepam noodzakelijk is, de borstvoeding worden beëindigd om ongewenste effecten bij de zuigeling die borstvoeding krijgt te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over vruchtbaarheid beschikbaar.

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

Sedatie, geheugenverlies, verminderde concentratie en verminderde musculaire functie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen nadelig beïnvloeden. Als de duur van slapen te kort is, is de kans op verminderde alertheid groter. Patiënten onder behandeling met Diazepam Allgen rektiole mogen niet rijden en geen machines bedienen tot ten minste 24 uur na toediening van de laatste dosering.

4.8 Bijwerkingen

Slaperigheid, verdoofde emoties, verminderde alertheid, verwardheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte, ataxie of dubbelzien. Deze verschijnselen komen voornamelijk voor aan het begin van de behandeling en verdwijnen gewoonlijk bij herhaalde toediening. Andere bijwerkingen zoals gastro-intestinale stoornissen, veranderingen in libido of huidreacties zijn nu en dan gemeld. Oudere of verzwakte patiënten zijn bijzonder gevoelig voor bijwerkingen en kunnen lagere doses nodig hebben

Bijwerkingen staan hieronder weergegeven per MedDRA-systeem / orgaanklasse, en frequentie:



De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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 ($< 1/10\ 000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: bloeddyscrasieën waaronder trombocytopenie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: verhoogde eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: verminderde alertheid, verdoofde emoties, verwardheid, anterograde amnesie die kan worden geassocieerd met ongepast gedrag, paradoxale reacties *

Soms: verminderde concentratie

Zelden: verlies van libido, verhoogd libido

Bij gevoelige patiënten kan een onopgemerkte depressie duidelijk worden.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: ongewenste zware sedatie, slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid (met het risico op vallen bij oudere patiënten), ataxie, dysartrie waaronder onduidelijke spraak, tremor

Oogaandoeningen

Vaak: dubbelzien

Zelden: andere visuele stoornissen waaronder wazig zicht en nystagmus

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend: duizeligheid

Hartaandoeningen

Zelden: bradycardie, hartfalen, inclusief hartstilstand

Bloedvataandoeningen

Zelden: hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: Laryngeale spasmen, ademhalingsdepressie waaronder apneu en ademstilstand

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden: misselijkheid, braken, epigastrische pijn, obstipatie, diarree, droge mond

Niet bekend: verhoogde speekselafscheiding

Lever- en galaandoeningen

Zelden: cholestatische geelzucht, hepato-cellulaire geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: allergische huidreacties, waaronder pruritu, urticaria en angio-oedeem

Skeletspierstelsel en bindweefselstoornissen

Vaak: verhoogde spierspasmen, myasthenie



Nier- en urinewegaandoeningen
Zelden: urineretentie, incontinentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Zelden: menstruatiestoornissen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: vermoeidheid
Zelden: pijn op de borst, katereffecten **
Onbekend: risico op vallen

Onderzoeken

Zelden: veranderingen van de leverparameters (verhoging van ALT, AST, alkalische fosfatase)

Afhankelijkheid

Gebruik (zelfs bij therapeutische doses) kan leiden tot de ontwikkeling van fysieke afhankelijkheid: stopzetting van de behandeling kan ontwennings- of rebound-verschijnselen tot gevolg hebben (zie rubriek 4.4). Psychische afhankelijkheid kan voorkomen. Misbruik van benzodiazepinen is gemeld.

* Paradoxe reacties (acute opwinding, suïcidale neigingen, rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, instabiliteit, angst, agressiviteit, woede, spanning, waanideeën, nachtmerries, slapeloosheid, psychoses, hallucinaties, vijandigheid, ongepast gedrag) kunnen optreden bij benzodiazepinen en zijn meer waarschijnlijk bij kinderen en ouderen. Als deze bijwerkingen optreden, moet het geneesmiddel worden stopgezet.

** In de ochtend na toediening de avond ervoor kunnen katereffecten (concentratiestoornissen en restmoeheid) en sedatie overdag het reactievermogen verminderen.

Het melden van vermoedelijk bijwerkingen

Het is belangrijk om na de 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 bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Effecten van overdosering zijn ernstiger wanneer Diazepam Allgen rektiole wordt ingenomen met centraal werkende middelen, met name alcohol.

a) Symptomen van overdosering

Een overdosis manifesteert zich in de regel in de vorm van centraal zenuwstelsel depressie variërend van slaperigheid tot coma. In milde vormen, zijn de symptomen herkenbaar als sufheid, slaperigheid, spraakstoornissen, verwardheid en onvrijwillige oogbewegingen (nystagmus), en lethargie. In ernstiger vormen zijn de symptomen o.a., ataxie, areflexie, apneu, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie. Zelden coma en zeer zelden overlijden.

Het ademhalingsonderdrukkende effect van benzodiazepinen versterkt reeds bestaande ademhalingsstoornissen bij patiënten met respiratoire aandoeningen. In het geval van ernstige intoxicatie kan depressie van vitale functies optreden, in het bijzonder van het ademhalingscentrum (cyanose, ademstilstand, hartstilstand, controle op een intensive care afdeling is vereist!). Naarmate de geneesmiddelgehalten sterk dalen, kunnen slapeloosheid en mogelijk primaire convulsies optreden.

b) Behandeling van overdosis



Bij het behandelen van een overdosering met enige geneesmiddel, moet worden overwogen dat er meerdere middelen ingenomen kunnen zijn.

De behandeling is symptomatisch. Ademhaling, hartslag, bloeddruk en lichaamstemperatuur dienen te worden gecontroleerd, en ondersteunende maatregelen moeten worden genomen om de cardiovasculaire en respiratoire functies te handhaven. Symptomatische behandeling van cardiorespiratoire en centrale zenuwstelsel-effecten kan bijzonder noodzakelijk zijn. Hypotensie kan met sympathicomimetica worden behandeld. Als respiratoire insufficiëntie optreedt, hetgeen ook het gevolg kan zijn van verminderde perifere spiertonus, zijn ademhalingsondersteunende maatregelen noodzakelijk.

Na een overdosis met alleen diazepam is het onwaarschijnlijk dat geforceerde diurese en dialysemetingen zeer effectief zijn, vanwege de hoge plasma-eiwitbinding van diazepam en het grote distributievolume.

Om de CZS-onderdrukkende effecten van benzodiazepinen teniet te doen, kan het zelden nodig zijn om de specifieke benzodiazepine-antagonist flumazenil te gebruiken. De patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd, omdat flumazenil niet alleen het sedatieve effect antagoneert, maar bijvoorbeeld ook de anticonvulsieve en anxiolytische effecten. Vanwege de korte halfwaardetijd van ongeveer 1 uur moeten patiënten continu worden bewaakt nadat het effect van flumazenil is uitgeput. Flumazenil is gecontra-indiceerd als er gelijktijdig geneesmiddelen worden toegediend die de drempel voor aanvallen verlagen (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva). Zie de samenvatting van de productkenmerken voor flumazenil voor meer informatie over de juiste toediening.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anxiolyticum, ATC-code: N05BA01

Diazepam is een psychotroop middel van de klasse 1,4-benzodiazepinen met als duidelijke eigenschappen onderdrukking van spanning, agitatie en angst alsmede sedatieve en hypnotische effecten. Bovendien toont diazepam spierverslappende en anticonvulsieve eigenschappen. Het wordt gebruikt bij de kortdurende behandeling van angst en spanningstoestanden, als sedativum en premedicatie, bij de behandeling van spierspasmen en voor het beheersen van alcoholonttrekkingsverschijnselen.

Diazepam bindt aan specifieke receptoren in het centrale zenuwstelsel en bepaalde perifere organen. De benzodiazepinereceptoren in het CZS lijken in hun functie erg op de receptoren van het GABA-ergische transmittersysteem. Na binding aan de benzodiazepinereceptor versterkt diazepam de inhibitoire werking van de GABA-ergische transmissie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na rectale toediening van de oplossing wordt diazepam snel en vrijwel geheel vanuit het rectum geabsorbeerd.

De therapeutische werking begint binnen enkele minuten na rectale toediening. De snelheid van de stijging in serumconcentratie na rectale toediening komt ongeveer overeen met die na een intraveneuze dosis, maar maximale plasmaspiegels zijn lager na toediening van de oplossing voor rectaal gebruik dan na intraveneuze toediening. Bij volwassenen worden maximale plasmaconcentraties na toediening van 10 mg diazepam in rectale oplossing na ongeveer 10-30 minuten bereikt (ca. 150-400 ng/ml).



Distributie

Diazepam is in hoge mate eiwitgebonden (95 -99 %). Het distributievolume ligt tussen 0,95 en 2 l/kg lichaamsgewicht, afhankelijk van de leeftijd. Diazepam is lipofiel en dringt snel in de cerebrospinale oplossing door. Diazepam en zijn voornaamste metabooliet, N- desmethyldiazepam, passeren de placenta en worden in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie, eliminatie

Diazepam wordt voornamelijk in de lever afgebroken. Zijn metaboliëten, N- methyldiazepam (nordiazepam), temazepam en oxazepam, die in de urine als glucuroniden verschijnen, zijn ook farmacologisch actief. Slechts 20 % van de metaboliëten wordt in de eerste 72 uur in de urine waargenomen.

Diazepam heeft een bi-fasische halfwaardetijd met een snelle initiële distributiefase, gevolgd door een verlengde terminale eliminatiefase van 1 - 2 dagen. Voor de actieve metaboliëten N-desmethyldiazepam, temazepam en oxazepam zijn de halfwaardetijden respectievelijk 30 - 100 uur, 10 - 20 uur en 5 - 15 uur.

Excretie is voornamelijk renaal en voor een deel ook bilair. Dit is zowel afhankelijk van de leeftijd als van de lever- en nierfunctie.

Metabolisme en eliminatie bij de neonat zijn beduidend trager dan bij kinderen en volwassenen. Bij oudere patiënten is de eliminatietijd met een factor 2 tot 4 verlengd. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de eliminatietijd ook verlengd. Bij patiënten met leveraandoeningen (levercirrose, hepatitis) is de eliminatietijd verlengd met een factor 2.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek naar chronische toxiciteit bij dieren heeft geen bewijs opgeleverd voor door het middel geïnduceerde veranderingen. Er zijn geen langetermijn-dieronderzoeken bekend naar het carcinogene potentieel van diazepam. Verscheidene onderzoeken duiden op een zwak mutageen potentieel bij doseringen die beduidend hoger liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld bij therapeutische doseringen.

Lokale tolerantie is onderzocht na enkelvoudige en herhaalde toediening in de conjunctivaalzak bij konijnen en het rectum bij honden. Slechts minimale irritatie werd waargenomen. Er waren geen systemische gevolgen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol
Ethanol (96 %)
Propyleenglycol
Benzoëzuur
Natriumbenzoat
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.



DIAZEPAM ALLGEN REKTIOLE 5 mg

RVG 19798/19799

Version 2025-02

Module 1.3.1.1

SPC

Page 12 of 12

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking à 5 rectioles (tubes voor rectaal gebruik). Elke rectiole bevat 2,5 ml oplossing. De rectioles zijn vervaardigd van polyethyleen met een lage dichtheid.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Allgen Pharmaceuticals & Generics B.V
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten

8 Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

RVG 19798 Diazepam Allgen rektiole 5 mg, oplossing voor rectaal gebruik 5 mg/2,5 ml
RVG 19799 Diazepam Allgen rektiole 10 mg, oplossing voor rectaal gebruik 10 mg/2,5 ml

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 17 september 2001
Datum van laatste verlenging: 17 september 2006

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 6.3 en 6.4: 12 juni 2025