

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diazepam Teva 2 mg tabletten  
Diazepam Teva 5 mg tabletten  
Diazepam Teva 10 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diazepam Teva 2 mg bevat 2 mg diazepam per tablet.  
Diazepam Teva 5 mg bevat 5 mg diazepam per tablet.  
Diazepam Teva 10 mg bevat 10 mg diazepam per tablet.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Diazepam Teva 2 mg tabletten bevatten 55,32 mg lactosemonohydraat per tablet.  
Diazepam Teva 5 mg tabletten bevatten 53,33 mg lactosemonohydraat per tablet.  
Diazepam Teva 10 mg tabletten bevatten 48,33 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

2 mg: Wit, rond, biconvex met aan één zijde "D" gegraveerd.

5 mg: Wit, rond, biconvex met aan één zijde een breukstreep en aan de andere zijde "D" gegraveerd.

10 mg: Wit, rond, biconvex met aan één zijde een kruisbreukstreep en aan de andere zijde "D" gegraveerd.

De tabletten Diazepam Teva 5 mg zijn deelbaar.

De tabletten Diazepam Teva 10 mg zijn in vieren deelbaar.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Het gebruik van benzodiazepines is enkel aangewezen als de stoornissen ernstig of invaliderend zijn of uitgesproken leed veroorzaken.

Angsttoestanden die een behandeling door geneesmiddelen vereisen.

Spiercontractuur in het kader van een neurologische of musculaire aandoening, spasticiteit.

De volgende indicaties worden specifiek behandeld met de oplossing voor injectie:

- Preventie of behandeling van het ontwenningssyndroom.
- Status epilepticus, febrile convulsies bij het kind.
- Tetanus.

- Tweedelijnsbehandeling van eclampsie (als magnesiumsulfaat niet beschikbaar is of als aanvallen aanhouden ondanks toediening van magnesiumsulfaat).

Premedicatie en basale sedatie:

- bij loco-regionale en algemene anesthesie
- bij endoscopieën, cardiovasculaire exploraties en andere onderzoeken die een bepaalde sedatie vereisen.

Algemene anesthesie:

- inductie
- tot stand brengen van een narco-analgesie in combinatie met de gebruikelijke analgetica.

Sedatie in intensieve zorgen (respirator...)

Diazepam Teva is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar. Het gebruik van benzodiazepines bij kinderen van minder dan 6 jaar zal enkel plaatsvinden volgens de beslissing en onder toezicht van een specialist (pediater, neuropediater, psychiater, neuroloog, anesthesist, specialist intensieve zorgen), die zelf de dosis zal bepalen.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

De dosis dient individueel te worden aangepast. De behandeling dient met geringe doses te beginnen, die geleidelijk dienen te worden verhoogd tot een optimaal effect wordt verkregen.

In de indicatie van angst moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn. Een regelmatige re-evaluatie van de toestand van de patiënt en van de noodzaak om de behandeling verder te zetten is noodzakelijk, vooral als de patiënt geen symptomen vertoont. Over het algemeen zal de behandeling niet langer duren dan 8 tot 12 weken, de periode van geleidelijke afbouw van de posologie inbegrepen.

In bepaalde gevallen kan het noodzakelijk blijken het geneesmiddel langer toe te dienen dan de maximale behandelingsduur, vooraleer hiertoe te besluiten dient de toestand van de patiënt opnieuw geëvalueerd te worden.

### *Pediatische patiënten*

Het gebruik van benzodiazepines bij kinderen van minder dan 6 jaar zal enkel plaatsvinden volgens de beslissing en onder toezicht van een specialist (pediater, neuropediater, psychiater, neuroloog, anesthesist, specialist intensieve zorgen), die zelf de dosis zal bepalen.

### *Ouderen*

Bij ouderen dient de laagst mogelijke dosis te worden toegediend. Deze patiënten moeten in het begin van de behandeling regelmatig opnieuw worden geëvalueerd om de dosis en de frequentie van de innamen aan te passen, zodat elk risico op overdosering door accumulatie wordt vermeden (zie rubriek 5.2).

### *Leverinsufficiëntie*

Patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie mogen niet met Diazepam Teva worden behandeld (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie dient de laagst mogelijke dosis te worden toegediend.

### *Nierinsufficiëntie*

Bij deze patiëntenpopulatie is geen aanpassing van de dosis nodig; nauwlettend klinisch toezicht is gerechtvaardigd vanwege een mogelijke toegenomen gevoeligheid van deze patiëntenpopulatie voor de effecten van het geneesmiddel in het algemeen.

### **Gebruikelijke dosis langs orale weg, in de gewone praktijk:**

Volwassenen: Aanvangsdosis: 5 tot 10 mg. Naargelang van de ernst van de symptomen: 5 tot 20 mg/dag.

Eén enkelvoudige dosis zal normaal de 10 mg niet overschrijden.

Bejaarde en verzwakte personen: De behandeling starten met de helft van de posologie voor volwassenen en trapsgewijze vermeerderen in functie van de behoefte en de tolerantie.

Kinderen van 6 tot 12 jaar: 5 mg, 2 maal per dag

Kinderen van 12 tot 18 jaar: 10 mg, 2 maal per dag

Chronisch gebruik op lange termijn wordt afgeraden.

Ter informatie worden in volgend schema per indicatie de gebruikelijke gemiddelde doses aangegeven.

### **Gebruikelijke gemiddelde doses:**

Indicaties		Volwassenen	Kinderen ouder dan 6 jaar
<u>Angsttoestanden</u>	chronische behandeling:	10 mg PO (2,5 mg 's morgens, 2,5 mg 's middags, 5 mg 's avonds)	4 tot 6 mg PO/dag.
<u>Spiercontractura en spasticiteit:</u>	chronische behandeling:	2 tot 10 mg 3-4 x per dag PO.	Kinderen van 6 tot 12 jaar: 5 mg, 2 maal per dag Kinderen van 12 tot 18 jaar: 10 mg, 2 maal per dag Chronisch gebruik op lange termijn wordt afgeraden.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere benzodiazepines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Myasthenia gravis.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Syndroom van slaap-apnoe.
- Ernstige leverinsufficiëntie (gevaar voor encefalopathie).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De benzodiazepines worden niet aanbevolen als basisbehandeling voor psychotische aandoeningen.

De benzodiazepines mogen niet in monotherapie worden gebruikt om depressie of angst in associatie met depressie te behandelen gezien het risico op zelfmoord bij dergelijke patiënten.

### *Amnesie*

Benzodiazepines kunnen een anterograde amnesie induceren (zie ook rubriek 4.8). Het kan optreden bij gebruik van benzodiazepines in therapeutische doseringen; het risico neemt toe

bij hogere doseringen. De amnestische effecten kunnen gepaard gaan met een ongepast gedrag.

#### *Duur van de behandeling*

In de indicatie van angst moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn (zie rubriek “Dosering en wijze van toediening”) en dient in het algemeen niet langer te duren dan 8 tot 12 weken met inbegrip van de geleidelijke verlaging van de dosering. Een langere toediening vereist een herevaluatie van de toestand. Het kan nuttig zijn de patiënt bij het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en hem/haar precies uit te leggen hoe de dosering geleidelijk zal worden verlaagd. Het is belangrijk de patiënt te verwittigen dat bij stopzetting van de behandeling een *rebound*-fenomeen kan optreden. Bij gebruik van benzodiazepines kunnen dervingssymptomen optreden bij overschakeling op een benzodiazepine met een aanzienlijk kortere eliminatiehalfwaardetijd.

#### *Psychiatrische en paradoxale reacties*

Het is bekend dat benzodiazepines soms paradoxale reacties kunnen uitlokken, zoals psychomotorische instabiliteit, opwinding, prikkelbaarheid, agressiviteit, angst, delirium, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychose, onaangepast gedrag of andere gedragsstoornissen. Als deze reacties optreden, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden stopgezet. Kinderen en bejaarden lopen een hoger risico op dergelijke reacties.

#### *Concomitant gebruik van alcohol en/of geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken*

Concomitant gebruik van Diazepam Teva met alcohol en/of geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, moet worden vermeden. Een dergelijk gebruik kan de klinische effecten van Diazepam Teva versterken, wat kan leiden tot ernstige sedatie met als gevolg een coma of overlijden, ademhalingsdepressie en/of klinisch relevante cardiovasculaire depressie (zie rubrieken 4.5 en 4.9).

#### *Medische antecedenten van alcoholisme of drugsverslaving*

De grootste voorzichtigheid is geboden bij patiënten met medische antecedenten van alcoholisme of drugsverslaving.

Diazepam Teva moet worden vermeden bij patiënten met afhankelijkheid van stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, waaronder alcohol. Een uitzondering daarop is de behandeling van acute ontwenningsreacties.

De patiënt moet regelmatig worden gecontroleerd om de dosering en/of de frequentie van toediening te verlagen en om overdosering door accumulatie te voorkomen.

Als benzodiazepines worden gebruikt, kunnen er ontwenningsymptomen optreden bij overschakeling op een benzodiazepine met een aanzienlijk kortere eliminatiehalfwaardetijd.

#### *Tolerantie*

Na herhaald gebruik gedurende lange tijd kan de respons op bepaalde effecten van Diazepam Teva verloren gaan.

#### *Gebruik bij kinderen*

Aangezien de onschadelijkheid en de doeltreffendheid bij pediatrie patiënten jonger dan 6 maanden niet zijn aangetoond, moet Diazepam Teva in die leeftijdsgroep met de hoogste voorzichtigheid worden gebruikt en alleen als er geen therapeutische alternatieven bestaan.

Kinderen vertonen een verhoogde gevoeligheid voor de effecten van benzodiazepines op het centraal zenuwstelsel. Bij deze groep patiënten kan het niet volledig ontwikkelde metabolisatieschema de vorming van niet-actieve metabolieten verhinderen of onvolledig maken. Bij kinderen dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te zijn.

### *Gebruik bij ouderen*

Bij oudere patiënten dienen lagere doses te worden gebruikt (zie rubriek 4.2 en 5.2). De farmacologische effecten van benzodiazepines lijken bij oudere patiënten sterker te zijn dan bij jongere patiënten, zelfs bij vergelijkbare plasmaconcentraties, waarschijnlijk als gevolg van leeftijdsgebonden veranderingen in de interacties tussen het geneesmiddel en de receptor, bij post-receptormechanismen en bij de orgaanfunctie.

### *Leverinsufficiëntie*

Benzodiazepines kunnen een bijdragende rol spelen bij de bevordering van episodes van encefalopathie bij ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Diazepam Teva aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

### *Respiratoire insufficiëntie*

Bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie wordt een lagere dosis aanbevolen vanwege het risico op een onderdrukte ademhaling.

### *Nierinsufficiëntie*

Bij deze patiëntenpopulatie is geen aanpassing van de dosis nodig; nauwlettend klinisch toezicht is gerechtvaardigd vanwege een mogelijke toegenomen gevoeligheid van deze patiëntenpopulatie voor de effecten van het geneesmiddel in het algemeen.

### *Specifieke patiëntengroepen*

Mogelijk suïcidale personen mogen geen toegang hebben tot grote hoeveelheden diazepam vanwege het risico op overdosering.

Bij patiënten met myasthenia gravis aan wie Diazepam Teva wordt voorgeschreven, is voorzichtigheid geboden vanwege de reeds bestaande spierzwakte.

Wegens het gevaar voor een epileptische aanval bij plots stopzetten van een behandeling met benzodiazepines vereist het gebruik van deze middelen bij patiënten met epilepsie bijzondere aandacht.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Diazepam Teva gebruikt wordt bij patiënten met antecedenten van hart- of respiratoire insufficiëntie.

### *Afhankelijkheid*

Het gebruik van benzodiazepines en soortgelijke middelen kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke en psychische afhankelijkheid van die producten (zie rubriek 4.8). Het risico op afhankelijkheid stijgt met de dosering en de duur van de behandeling; het risico is ook groter bij patiënten met een medisch antecedent betreffende alcoholisme en/of drugsverslaving. Bij patiënten met een drugsverslaving is misbruik gemeld. Diazepam Teva dient met de grootste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van alcoholisme of drugsverslaving.

### *Abstinentie*

In geval van lichamelijke afhankelijkheid kan de plotse stopzetting van de behandeling gepaard gaan met het optreden van dervingsverschijnselen: hoofdpijn, diarree, spierpijn, extreme angst, spanning, zenuwachtigheid, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen werden de volgende symptomen beschreven: verlies van realiteitsbesef, verlies van persoonlijkheid, hyperacusis, slaperig gevoel en tintelingen aan de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, lawaai en lichamelijk contact, hallucinaties of epilepsie-aanvallen.

Indien benzodiazepines worden gebruikt, kunnen er abstinentiesymptomen optreden bij overschakeling naar een benzodiazepine met een aanzienlijk kortere eliminatiehalfwaardetijd.

### *Rebound-angst*

Bij stopzetting van de behandeling kan een voorbijgaand syndroom optreden waarbij de symptomen die hebben geleid tot de behandeling met Diazepam Teva weer intenser optreden. Dat kan gepaard gaan met andere reacties, zoals stemmingsveranderingen, angst, slaapstoornissen en zenuwachtigheid.

Aangezien het risico op dervingsyndroom en *rebound*effect hoger is als de behandeling plots wordt stopgezet, wordt aanbevolen de dosis geleidelijk te verlagen.

#### *Risico's door gelijktijdig gebruik van opiaten:*

Gelijktijdig gebruik van diazepam en opiaten kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en dood. Omwille van deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen met opiaten beperkt blijven tot gebruik bij patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties onmogelijk zijn.

Indien beslist wordt om diazepam gelijktijdig met opiaten voor te schrijven, moet de laagste efficiënte dosis gebruikt worden en de duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn (zie ook algemene dosisaanbevelingen in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwgezet opgevolgd worden voor tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit kader wordt het ten stelligste aanbevolen de patiënten en hun omgeving te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5.).

Diazepam Teva 2, 5 en 10 mg tabletten bevatten respectievelijk 55,32 mg, 53,33 mg en 48,33 mg lactosemonohydraat.

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Farmacodynamische interacties**

#### Opiaten

Gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines (bijv. Diazepam Teva) of geneesmiddelen die verwant zijn aan opiaten, verhoogt het risico op sedatie, onderdrukking van de ademhaling, coma en overlijden vanwege een additief onderdrukkend effect op het centrale zenuwstelsel. Voorbeelden zijn methadon en buprenorfine. De dosering en de duur van gelijktijdige toediening van sedativa en opiaten dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

#### Andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel

Er kan een versterking van de sedatie of respiratoire en cardiovasculaire onderdrukking optreden als diazepam of andere benzodiazepines worden toegediend samen met andere geneesmiddelen met onderdrukkende effecten op het centrale zenuwstelsel. Dit zijn alcohol, antidepressiva, sedatieve antihistaminica, antipsychotica, algemene anesthetica en andere hypnotica of sedativa.

#### Overige

#### *Middelen tegen Parkinson*

Levodopa gecombineerd met diazepam heeft in zeldzame gevallen een omkeerbaar verlies van de controle over de ziekte van Parkinson veroorzaakt. Dit kan worden veroorzaakt door een verlaging van het dopaminegehalte in het striatum.

#### *Anticonvulsiva*

Gelijktijdige toediening van valproïnezuur met diazepam kan het risico op psychose verhogen.

#### *Xanthines*

Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die xanthines bevatten (bijv. theofylline, aminofylline) kan leiden tot een vermindering van de sedatieve en anxiolytische effecten van diazepam, deels als gevolg van een blokkade van de adenosinereceptoren.

### **Farmacokinetische interacties**

#### ***Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van diazepam***

Het metabolisme van de meeste benzodiazepines wordt hoofdzakelijk gemedieerd door het cytochroom P450-systeem, met name de iso-enzymen CYP2C19 en CYP3A4. Als gevolg daarvan kunnen bijwerkingen ook worden veroorzaakt door gebruik met geneesmiddelen die deze iso-enzymen remmen of induceren, of erdoor worden gemetaboliseerd. Dergelijke wijzigingen kunnen de effecten van diazepam versterken bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid, bijv. vanwege hun leeftijd, een verminderde leverfunctie of een behandeling met andere geneesmiddelen die de oxidatie veranderen. Gekwalificeerde taken (bijv. een voertuig besturen) dienen niet te worden uitgevoerd.

#### Enzymremmers:

De volgende therapeutische klassen en geneesmiddelen kunnen een versterking en verlenging van de sedatie veroorzaken (zie ook de rubriek "Interacties met voedsel en alcohol").

#### *Azoolderivaten*

Azoolderivaten veroorzaken een verhoogde blootstelling aan diazepam (AUC-ratio diazepam: fluconazol 2,6; voriconazol 2,2) en een verlengde eliminatiehalfwaardetijd van diazepam (met fluconazol van 31 tot 73 uur; met voriconazol van 31 tot 61 uur). De invloed van antimycotica op de diazepamspiegels is pas 4 uur na de toediening en later waargenomen. Itraconazol heeft een matiger effect zonder klinisch significante interactie met diazepam, zoals bepaald door tests van psychomotorisch functioneren.

#### *Serotonineheropnameremmers*

Fluvoxamine verhoogde de blootstelling aan diazepam met 180%, verlengde de eliminatiehalfwaardetijd ervan met 51 tot 118 uur en verhoogde de blootstelling en de tijd tot *steady state* van de metaboliet desmethyl.

Voor floxetine is een matig effect op de AUC van diazepam aangetoond (toename van ongeveer 50%) en dat het geen invloed op de psychomotorische reactie had.

#### *Gecombineerde hormonale anticonceptiva*

Gecombineerde hormonale anticonceptiva lijken de klaring van diazepam te verminderen (met 67%) en de halfwaardetijd te verlengen (met 47%). Psychomotorische deficiëntie veroorzaakt door diazepam kan erger zijn in de periode van 7 dagen zonder pil dan in de periode waarin het anticonceptivum wel wordt ingenomen.

#### *Protonpompremmers*

Omeprazol toegediend in een dosis van 20 mg per dag vergrootte de AUC van diazepam met 40% en verlengde de halfwaardetijd met 36%; bij een dosis van 40 mg per dag vergrootte omeprazol de AUC van diazepam met 122% en verlengde het de halfwaardetijd met 130%. De eliminatie van desmethyl-diazepam werd ook verminderd. Dit effect werd waargenomen bij snelle metabolisatoren van CYP2C19. Esomeprazol (maar niet lansoprazol of pantoprazol) kan het metabolisme van diazepam remmen in een mate die vergelijkbaar is met omeprazol.

### *Histamine-H2-receptorantagonisten*

Cimetidine vermindert de klaring van diazepam en van desmethyldiazepam met 40 tot 50%. Het effect resulteert in een hogere blootstelling en een langere eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en de belangrijkste metaboliet ervan na enkelvoudige toediening en in hogere concentraties bij *steady state* na herhaalde toediening van diazepam. Een versterking van de sedatie kan worden waargenomen. Met de H2-antagonisten ranitidine en famotidine werd geen farmacokinetische interactie waargenomen.

### *Disulfiram*

Disulfiram remt het metabolisme van diazepam (mediane afname van de klaring met 41%, toename van de halfwaardetijd met 37%) en waarschijnlijk het latere metabolisme van de actieve metabolieten van diazepam. Een versterking van de sedatieve effecten kan het gevolg zijn.

### *Isoniazide*

Isoniazide verhoogt de gemiddelde blootstelling aan diazepam (AUC) en verlengt de halfwaardetijd (gemiddeld 33-35%), waarbij de grootste veranderingen worden waargenomen bij proefpersonen met een traag acetyleringsfenotype.

### *Diltiazem*

Diltiazem, een substraat voor dezelfde CYP-iso-enzymen als diazepam en een remmer van CYP3A4, vergrootte de AUC (met ongeveer 25%) en verlengde de halfwaardetijd (met 43% bij snelle metaboliseerders van CYP2C19) van diazepam met weinig verschillen tussen de proefpersonen met verschillende CYP2C19-fenotypes. In aanwezigheid van diltiazem heeft de blootstelling aan desmethyldiazepam eveneens de neiging om te verhogen.

### *Idelalisib*

De belangrijkste metaboliet van idelalisib is een krachtige remmer van CYP3A4 en verhoogt de serumconcentraties van diazepam; mogelijk dient een verlaging van de dosis te worden overwogen.

### *Psychostimulantia*

Modafinil en armodafinil induceren CYP3A4 en remmen CYP2C19; ze kunnen de eliminatie van diazepam verlengen en overmatige sedatie veroorzaken.

### Enzyminductoren:

De volgende therapeutische klassen en geneesmiddelen kunnen een verlaging van de plasmaconcentraties veroorzaken en als gevolg daarvan een afname van de werkzaamheid van diazepam; controleer een verlies van werkzaamheid:

### *Rifampicine*

Rifampicine veroorzaakt een zeer sterke inductie van CYP3A4 en heeft eveneens een aanzienlijk versnellend effect op de route van CYP2C19. Wanneer het wordt gegeven in een dosis van 600 mg per dag gedurende 7 dagen, wordt de klaring van diazepam vermenigvuldigd met 4,3 en is de AUC 77% kleiner. Er werd eveneens een aanzienlijke vermindering van de blootstelling aan alle metabolieten van diazepam waargenomen. Verdubbeling van de dagelijkse dosis van rifampicine verhoogde het effect niet.

### *Carbamazepine*

Carbamazepine is een bekende inductor van CYP3A4 en vermenigvuldigde de eliminatie van diazepam met 3 (toename van de klaring, afname van de halfwaardetijd), en verhoogde tegelijkertijd de concentraties van desmethyldiazepam.

### Overige farmacokinetische interacties:



### *Antacida*

Antacida kunnen de concentratie verlagen, maar verminderen de mate van absorptie van diazepam-tabletten niet; dit kan afgezwakte effecten met zich meebrengen na een enkelvoudige dosis, maar beïnvloedt de concentraties bij *steady state* tijdens een behandeling met meerdere doses niet.

### *Metoclopramide*

Na intraveneuze, maar niet na orale toediening, verhoogt metoclopramide de mate van absorptie van diazepam en verhoogt het de maximale concentratie die wordt bereikt na orale toediening.

## **Effecten van diazepam op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen**

### *Ketamine*

De halfwaardetijd van ketamine wordt verlengd door diazepam als gevolg van remming van de N-demethylering van ketamine. In aanwezigheid van diazepam is een lagere concentratie van ketamine nodig om voldoende anesthesie te bereiken.

### *Fenytoïne*

Behandeling met fenytoïne is gepaard gegaan met hogere concentraties en een toegenomen intoxicatie voor fenytoïne wanneer het wordt gecombineerd met diazepam. Toch hebben sommige auteurs geen enkele interactie gevonden, en geen verlaging van de plasmaconcentraties van fenytoïne, wanneer het gelijktijdig werd toegediend met diazepam. Nauwlettend toezicht is noodzakelijk.

## **Interacties met voedsel en alcohol**

Pompelmoessap bevat krachtige remmers van CYP3A4. De blootstelling aan diazepam werd aanzienlijk verhoogd (AUC 3,2 keer,  $C_{max}$  1,5 keer) en de tijd tot de maximale concentratie werd vertraagd wanneer diazepam met pompelmoessap in plaats van water werd toegediend.

Voedsel kan de concentratie verlagen, maar vermindert de mate van absorptie van diazepam tabletten niet; dit kan afgezwakte effecten met zich meebrengen na een enkelvoudige dosis, maar beïnvloedt de concentraties bij *steady state* tijdens een behandeling met meerdere doses niet.

Voor gelijktijdige consumptie van voedsel en dranken die xanthines bevatten (cafeïne, theobromine, theofylline), zie "Farmacodynamische interacties".

Alcohol dient te worden vermeden met diazepam, want het kan de sedatieve effecten versterken.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten, kan accumulatie van ethanol veroorzaken en bijwerkingen teweegbrengen, vooral bij jonge kinderen met een zwak of onrijp metabool vermogen.

Gelijktijdige toediening met welk substraat dan ook voor alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan ernstige bijwerkingen veroorzaken bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 5 jaar.

### Opiaten:

Gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen met opiaten verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en

dood omwille van het additief CZS-onderdrukkend effect. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik moet beperkt worden (zie sectie 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Studies bij dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

De veiligheid van diazepam tijdens de zwangerschap bij de mens is niet aangetoond. Men vermoedt dat het gebruik van benzodiazepines tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gepaard zou kunnen gaan met een verhoogd risico op aangeboren misvormingen. Een overzicht van de spontaan gerapporteerde ongewenste effecten wijst niet op een hogere incidentie dan wat men zou verwachten bij een niet-behandelde populatie. Benzodiazepines dienen te worden vermeden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen veiliger alternatief is. Vooral Diazepam Teva toe te dienen tijdens de zwangerschap - vooral tijdens het eerste trimester - dient men, zoals voor elk ander geneesmiddel, de risico's voor de foetus af te wegen tegen de verwachte therapeutische voordelen voor de moeder.

De continue toediening van benzodiazepines tijdens de zwangerschap kan hypotensie, ademhalingsinsufficiëntie en hypothermie bij de pasgeborene veroorzaken. Af en toe werden dervingssymptomen bij pasgeborenen gerapporteerd met deze klasse van geneesmiddelen.

Als Diazepam Teva wordt gebruikt tijdens de arbeid en de bevalling, dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen aangezien een eenmalige hoge dosis bij de pasgeborene hartritme stoornissen, hypotonie, problemen bij het zuigen, hypothermie en matige ademhalingsdepressie kan veroorzaken.

Men dient eraan te herinneren dat het enzymstelsel dat het geneesmiddel afbreekt, bij pasgeborenen nog niet volledig ontwikkeld is (vooral bij prematuren).

##### **Vrouwen die zwanger kunnen worden**

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen te worden geadviseerd tijdens de behandeling niet zwanger te worden. Tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 week na afloop van de behandeling dienen geschikte anticonceptiemethoden te worden toegepast. De behandeling mag bij de zwangere vrouw alleen worden voortgezet indien het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen het risico voor de foetus.

##### **Borstvoeding**

Aangezien diazepam overgaat in de moedermelk, mag Diazepam Teva niet worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven.

##### **Vruchtbaarheid**

Dierstudies bij hoge doses hebben een afname in het aantal zwangerschappen en het aantal overlevende nakomelingen bij de rat aangetoond (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens voor de mens beschikbaar.

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

Diazepam Teva heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Sedatie, amnesie, concentratiestoornissen en aantasting van de spierfunctie kunnen een ongunstige invloed uitoefenen op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Zolang de waakzaamheid van de patiënt is verminderd, moet worden vermeden om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Indien iemand te weinig heeft geslapen of alcohol of andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel heeft gebruikt, kan de kans op een verminderde waakzaamheid groter zijn (zie rubriek 4.5).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn vermoeidheid, slaperigheid en spierzwakte. Ze zijn gewoonlijk gerelateerd aan de dosering. Deze verschijnselen treden vooral op bij het begin van de behandeling en verdwijnen bij voortzetting ervan.

De volgende tabel is gebaseerd op de postmarketingervaring.

De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak  $\geq 1/10$

Vaak  $\geq 1/100$  tot  $<1/10$

Soms  $\geq 1/1.000$  tot  $<1/100$

Zelden  $\geq 1/10.000$  tot  $<1/1.000$

Zeer zelden  $<1/10.000$

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

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<i>Bloedaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	bloeddyscrasie, agranulocytose
<i>Psychische stoornissen<sup>a</sup></i>	
Frequentie niet bekend	verwarde toestand, emotionele stoornissen en stemmingsstoornissen depressie, verandering van het libido. Paradoxe reacties <sup>a</sup> zoals psychomotorische instabiliteit, agitatie, prikkelbaarheid, desoriëntatie, agressiviteit, zenuwachtigheid, vijandigheid, angst, delirium, woedeaanvallen, nachtmerries, abnormale dromen, hallucinaties, psychotische verschijnselen, hyperactiviteit, ongepast gedrag of andere gedragsstoornissen.
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	ataxie, dysartrie, spraakstoornissen, hoofdpijn, beven, duizeligheid, verminderde waakzaamheid, anterograde amnesie <sup>b</sup> , somnolentie <sup>c</sup>
<i>Oogaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	diplopie, visusstoornissen
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	hartinsufficiëntie, hartritmestoornis
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	hypotensie, circulatoire depressie

<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	onderdrukte ademhaling
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	nausea, droge mond, hypersalivatie, constipatie en andere maagdarmstoornissen
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	geelzucht
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	huidreacties
<i>Bot-, Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	spierzwakte <sup>c</sup>
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	urineretentie, incontinentie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Frequentie niet bekend	vermoeidheid <sup>c</sup>
<i>Onderzoeken</i>	
Frequentie niet bekend	bloedtransaminasen verhoogd, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Frequentie niet bekend	vallen, breuken <sup>d</sup>

- a) Als deze reacties optreden, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden stopgezet. Kinderen en bejaarden lopen een hoger risico op dergelijke reacties.
- b) Er kan een anterograde amnesie optreden bij gebruik van benzodiazepines in therapeutische doseringen; het risico neemt toe bij hogere doseringen. Het optreden van amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag.
- c) Deze reacties zijn gewoonlijk gerelateerd aan de dosering. Deze verschijnselen treden vooral op bij het begin van de behandeling en verdwijnen bij voortzetting ervan.
- d) Het risico is verhoogd bij ouderen en bij patiënten die gelijktijdig sedativa gebruiken (inclusief alcoholische dranken).

Chronisch gebruik (zelfs in therapeutische doses) kan leiden tot de ontwikkeling van fysieke afhankelijkheid: stoppen met de behandeling kan resulteren in onthoudings- of reboundverschijnselen, waaronder slapeloosheid-rebound, stemmingswisselingen, angst en nervositeit (zie rubriek 4.4). Een psychische verslaving kan voorkomen. Bij drugsverslaafden is misbruik van benzodiazepines gemeld.

### 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 via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen.*

Benzodiazepines veroorzaken doorgaans slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus. Een overdosering van Diazepam Teva is zelden levensbedreigend als alleen genomen, maar kan areflexie, apneu, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en coma veroorzaken. Als er een coma optreedt, duurt dat gewoonlijk enkele uren, maar het kan langer duren en cyclisch zijn, vooral bij oudere mensen. De ademhalingsonderdrukkende effecten van benzodiazepines zijn ernstiger bij patiënten met een ademhalingsziekte.

Benzodiazepines verhogen de effecten van andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals alcohol.

### *Behandeling.*

Volg de vitale tekenen van de patiënt en neem ondersteunende maatregelen volgens de klinische toestand van de patiënt. De patiënten kunnen met name een symptomatische behandeling nodig hebben voor de cardiorespiratoire effecten of de effecten op het centrale zenuwstelsel.

Verdere absorptie moet worden verhinderd door gebruik te maken van een geschikte methode, bijvoorbeeld toediening van actieve kool binnen 1-2 uur. Als er actieve kool wordt gebruikt, moeten de luchtwegen worden beschermd bij slaperige patiënten. Bij een mengingestie kan een maagspoeling worden overwogen, maar dat is geen routinemaatregel.

Als de depressie van het centrale zenuwstelsel ernstig is, moet het gebruik van flumazenil, een benzodiazepineantagonist, worden overwogen. Dat mag alleen worden toegediend onder nauwgezette bewaking. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer 1 uur). Daarom moeten patiënten onder flumazenil worden gevolgd nadat de effecten ervan verdwenen zijn. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van flumazenil in aanwezigheid van geneesmiddelen die de epilepsiedrempel verlagen (bv. tricyclische antidepressiva).

Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van flumazenil (Anexate®) voor meer informatie over het correcte gebruik van dat geneesmiddel.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepines

ATC-code: N05BA01

#### Werkingsmechanisme

Benzodiazepines veroorzaken een verandering in de conformatie van de GABA-A-receptor. Die verandering veroorzaakt op haar beurt een verandering van de conformatie in het chloorkanaal van de GABA-A-receptor die de cel hyperpolariseert en het remmende effect van GABA op het hele centrale zenuwstelsel verklaart.

Farmacodynamische effecten

Diazepam behoort tot de groep van benzodiazepines die anxiolytische, sedatieve, myorelaxerende, anticonvulsieve en amnestische effecten uitoefenen. De werking wordt versterkt door de generatie van actieve metabolieten (voornamelijk desmethyldiazepam).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Na orale toediening wordt diazepam snel en volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd en wordt de piekplasmaconcentratie na 30 tot 90 minuten bereikt.

Na dagelijkse toediening bereikt de concentratie van diazepam de steady state binnen ongeveer 7 dagen; het duurt ongeveer twee keer zo lang voordat de concentraties van desmethyldiazepam de steady state bereiken. De gemiddelde concentraties diazepam bij steady state na toediening eenmaal daags zijn ongeveer twee keer hoger dan de maximale concentratie van het geneesmiddel na de eerste dosis.

Diazepam en desmethyldiazepam accumuleren bij herhaalde doses en het relatieve aandeel desmethyldiazepam in het lichaam neemt bij langdurig gebruik toe. Er is geen eenvoudige correlatie gevonden tussen de plasmaconcentraties van diazepam of de metabolieten ervan en hun therapeutische effect.

Tijdens de behandeling kan de eliminatiehalfwaardetijd van diazepam toenemen met 50% als gevolg van een afname van de klaring door de lever. De meldingen over de evolutie van de plasmaspiegels tijdens de behandeling op lange termijn spreken elkaar tegen. Tijdens langdurige behandeling is een sterke afname van de concentratie diazepam waargenomen, mogelijk als gevolg van metabole auto-inductie, maar in andere onderzoeken waren de plasmaconcentraties van diazepam en de metaboliet desmethyl onafhankelijk van de behandelingsduur.

### *Distributie*

Diazepam wordt uitgebreid gedistribueerd in de weefsels, ondanks een hoge mate van binding aan plasma-eiwitten (98-99%), voornamelijk van albumine en in mindere mate van  $\alpha$ 1-zuur glycoproteïne.

Diazepam en de metabolieten ervan passeren de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière en zijn eveneens aanwezig in de moedermelk in concentraties die 10 maal lager zijn dan de plasmaconcentraties bij de moeder. Het distributievolume bij steady state bedraagt 0,88-1,1 l/kg. De distributiefhalfwaardetijd wordt in maximaal 3 uur bereikt.

De binding aan eiwitten en het distributievolume van desmethyldiazepam zijn vergelijkbaar met die van diazepam.

Diazepam wordt zeer snel geabsorbeerd door hersenweefsel en heeft een zeer snelle stabilisering.

### *Biotransformatie*

Diazepam wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot farmacologisch actieve metabolieten zoals desmethyldiazepam, een route die 50 tot 60% van de totale klaring van diazepam vertegenwoordigt; 3hydroxylering (27% van de totale klaring van diazepam) is traag, en brengt slechts lage plasmaspiegels van de oxidatieproducten, temazepam en oxazepam teweeg. Oxazepam en temazepam zijn nog geconjugeerd aan glucuronidezuur.

De oxidatie van diazepam wordt gemedieerd door iso-enzymen van cytochroom P450; de vorming van desmethyldiazepam voornamelijk door CYP2C19 en CYP3A en 3-hydroxydiazepam (temazepam) en oxazepam door CYP3A. Aangezien CYP2C19 polymorf is, kunnen er snelle metaboliseerders (SM's) en trage metaboliseerders (TM's) van diazepam worden onderscheiden. Na een enkelvoudige orale dosis is voor de TM's een duidelijk lagere klaring (12 vs. 26 ml/min) en een langere eliminatiehalfwaardetijd (88 vs. 41 uur) van diazepam aangetoond dan voor de SM's. Bovendien hebben de TM's een lagere klaring, een grotere

AUC en een langere eliminatiehalfwaardetijd van desmethyldiazepam. Bij dit polymorfisme lijken interetnische verschillen te bestaan.

### Eliminatie

De eliminatiecurve van diazepam vertoont twee fasen: een initiële snelle en belangrijke distributiefase, gevolgd door een langdurige terminale eliminatiefase. De typische eliminatiehalfwaardewaarden bedragen 24 tot 48 uur voor diazepam en 100 uur voor de actieve metaboliet desmethyldiazepam.

De klaring van diazepam bedraagt 20-30 ml/min.

Alleen kleine hoeveelheden van onveranderde diazepam worden geëlimineerd, wat erop wijst dat het geneesmiddel vrijwel volledig wordt gemetaboliseerd alvorens het lichaam te verlaten; oxazepamglucuronide is het medicamenteuze hoofdproduct in de urine.

### *Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties*

#### Geriatrische patiënten

De ongebonden fractie diazepam is positief gecorreleerd met de leeftijd en was groter bij ouderen dan bij jonge proefpersonen. De leeftijd vermindert het vermogen van de lever voor de N-demethylering en 3hydroxylering van diazepam. De klaring van het ongebonden geneesmiddel neemt af met de leeftijd en dit is verantwoordelijk voor de waargenomen verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd van 2 tot 4 keer bij ouderen, waarbij bij mannen een groter effect wordt waargenomen dan bij vrouwen. Als gevolg daarvan is de mate van accumulatie van farmacologisch actief ongebonden diazepam bij ouderen met meerdere doses groter dan bij jongere volwassenen.

De eliminatie van desmethyldiazepam geschiedt bij oudere mannen trager dan bij vrouwen.

#### Leverinsufficiëntie

De beschikbaarheid van diazepam en desmethyldiazepam wordt gewijzigd door een leverziekte. Bij acute virale hepatitis is de halfwaardetijd van diazepam ongeveer 2 maal korter, maar keert deze tijdens het herstel langzaam terug naar de normale waarde. Een meer uitgesproken verlenging (2 tot 5 maal) van de eliminatiehalfwaardetijd wordt waargenomen bij patiënten met alcoholische cirrose. Deze veranderingen zijn voornamelijk toe te schrijven aan een verandering van het levermetabolisme; de gewijzigde distributie vanwege de veranderingen op het niveau van de binding aan eiwitten kan hieraan bijdragen. De afname van de klaring van diazepam en desmethyldiazepam leidt bij langdurige toediening tot meer accumulatie. Dit gaat gepaard met versterkte sedatie.

#### Nierinsufficiëntie

Bij chronische nierinsufficiëntie was de eliminatie van diazepam, zoals aangegeven door de klaring van ongebonden geneesmiddel, vergelijkbaar met die van gezonde vrijwilligers; de concentraties bij steady state van farmacologisch relevant ongebonden diazepam, toegediend in een gemiddelde dagelijkse dosis zullen bij patiënten met nierinsufficiëntie en gezonde mensen dus niet verschillend zijn. Als gevolg van de evolutie van de binding aan plasma-eiwitten en de weefseldistributie van diazepam, was de eliminatiehalfwaardetijd bij een nierziekte (gemiddelde  $\pm$  SE)  $92 \pm 23$  uur korter in de controlegroep naar  $37 \pm 7$  uur bij de proefpersonen met nierinsufficiëntie.

#### Zwangerschap

Diazepam en desmethyldiazepam passeren de placentabarière gemakkelijk. De foetus kan ook Ndemethylering van diazepam uitvoeren. Langdurige behandeling leidt tot accumulatie van de twee verbindingen bij de foetus, met hoge concentraties in het hart, de longen en de hersenen van de foetus.

De binding van diazepam aan plasma-eiwitten neemt tijdens de zwangerschap af, voornamelijk in het laatste trimester, gedeeltelijk als gevolg van de daling in de albumineconcentratie in het serum. Na een acute toediening kan een versterking van de farmacologische effecten het gevolg zijn (zie rubriek 4.6).

### Pediatrische patiënten

In het verloop van de eerste levensdag zijn de vrije fracties van diazepam en desmethyldiazepam sterk toegenomen tot het dubbele van de waarden bij de geboorte en zijn ze vervolgens langzaam afgenomen om op de leeftijd van één week dichtbij de waarden van de controlegroep te komen. Deze veranderingen lopen parallel met die van de concentraties vrije vetzuren.

Pasgeborenen en premature zuigelingen metaboliseren diazepam langzamer dan oudere kinderen en volwassenen, wat leidt tot een langere halfwaardetijd (zeer uitgesproken bij premature pasgeborenen), tenzij er vóór of onmiddellijk na de geboorte een blootstelling aan inducerende middelen was. Het vermogen van de pasgeborenen om metabole processen uit te voeren die bij de biotransformatie van diazepam betrokken zijn, waaronder hydroxylering, demethylering en glucurono-conjugatie, blijft vóór de leeftijd van 5 maanden beperkt; na deze periode ontwikkelen de leverenzymen zich of is het vermogen zelfs groter dan bij volwassenen. Diazepam en de metabolieten ervan worden uitgescheiden in de moedermelk. De concentraties diazepam in de melk zijn slechts 10% van die in het bloed bij de moeder. Genormaliseerd voor het gewicht komt ongeveer 5% van de dosis van de moeder bij de baby terecht. Na meerdere toedieningen van meer dan 10 mg per dag kunnen de overgedragen hoeveelheden voldoende groot zijn om effecten bij de baby te vertonen (zie rubriek 4.6).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens, afkomstig van gebruikelijke studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxicologie bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogenese, duiden niet op een specifiek risico voor de mens.

#### *Vruchtbaarheid*

In reproductiestudies bij de rat werd een afname in het aantal zwangerschappen en een daling in het aantal overlevende nakomelingen aangetoond na toediening van diazepam, dit zowel vóór als tijdens de paring, tijdens de dracht en tijdens de zoogtijd.

#### *Teratogenese*

Blootstelling aan diazepam in de eerste drie maanden verhoogde het risico van een gespleten lip en een gespleten verhemelte bij muizen, hoewel dit niet werd gezien bij ratten en konijnen. Afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en een permanente beperking van het nageslacht werden waargenomen bij de rat.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat / Maiszetmeel / Cellulosepoeder / Copovidon / Talk / Hoogdispers silica / Magnesiumstearaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**



Bewaren bij kamertemperatuur (15 - 25°C).

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Diazepam Teva 2 mg: verpakkingen met 30, 60 en 100 tabletten in blisterverpakkingen (pvc/alu).

Diazepam Teva 5 mg: verpakkingen met 25, 30, 60 en 100 deelbare tabletten in blisterverpakkingen of eenheidsdoses in blisterverpakkingen (pvc/alu).

Diazepam Teva 10 mg: verpakkingen met 25, 30, 60 en 100 in vieren deelbare tabletten in blisterverpakkingen of eenheidsdoses in blisterverpakkingen (pvc/alu).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

Diazepam Teva 2 mg: BE195605

Diazepam Teva 5 mg: BE195614

Diazepam Teva 10 mg: BE195623

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

*Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/09/1998*

*Datum van laatste verlenging: 7/9/2008*

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

*Datum van herziening van de tekst: 12/2024.*

*Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2024.*