


Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 1 van 16

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diazepam Auro 2 mg, tabletten
Diazepam Auro 5 mg, tabletten
Diazepam Auro 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diazepam Auro 2 mg, tabletten:

Elke tablet bevat 2 mg diazepam.
Hulpstof met bekend effect: 161,50 mg lactosemonohydraat per tablet

Diazepam Auro 5 mg, tabletten:

Elke tablet bevat 5 mg diazepam.
Hulpstof met bekend effect: 158,20 mg lactosemonohydraat per tablet

Diazepam Auro 10 mg, tabletten:

Elke tablet bevat 10 mg diazepam.
Hulpstof met bekend effect: 153,40 mg lactosemonohydraat per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Diazepam Auro 2 mg, tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, platte, afgeschuinde rand van ongeveer 8,8 mm, niet-omhulde tablet met de inscriptie “D” en “2” gescheiden door een breukstreep aan de ene kant en blanco aan de andere kant.
De tablet kan in twee gelijke helften worden verdeeld.

Diazepam Auro 5 mg, tabletten:

Lichtgeel gekleurde, ronde, platte, afgeschuinde rand van ongeveer 8,8 mm, niet-omhulde tablet met de inscriptie “D” en “5” gescheiden door een breukstreep aan de ene kant en blanco aan de andere kant.
De tablet kan in twee gelijke helften worden verdeeld.

Diazepam Auro 10 mg, tabletten:


Lichtblauw gekleurde, ronde, platte afgeschuinde rand van ongeveer 8,8 mm, niet-omhulde tablet met de inscriptie “D” en “10” gescheiden door een breukstreep aan de ene kant en blanco aan de andere kant.
De tablet kan in twee gelijke helften worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Symptomatische behandeling van angst
Benzodiazepinen zijn alleen geïndiceerd indien de aandoening ernstig is, invaliderend is of de patiënt aan extreme stress blootgesteld.

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 2 van 16

- Symptomatische behandeling van alcoholontwenningssyndroom

Volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar

- Symptomatische behandeling van spasmen van de skeletspieren (ontsteking van spieren of gewrichten, trauma), inclusief spasticiteit veroorzaakt door aandoeningen van de bovenste motorische zenuwcellen (zoals hersenverlamming, paraplegie, evenals athetose en het stijfheidssyndroom).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet aan elke specifieke aandoening worden aangepast. De behandeling moet worden gestart met de laagste effectieve dosis en vervolgens geleidelijk worden verhoogd totdat een optimaal effect is bereikt.

Volwassenen

Angst

- Gebruikelijke dosis: 2 mg tot 5 mg diazepam twee- tot driemaal daags.
- Maximale dosis: In ernstige gevallen kan de dosis stapsgewijs worden verhoogd tot maximaal 30 mg diazepam per dag, verdeeld over 2 tot 4 doses. Op individuele basis aangepast.
- De laagste dosis waarmee de symptomen onder controle kunnen worden gehouden, moet worden gebruikt.
- De behandeling mag niet langer dan 4 weken met de volledige dosis worden voortgezet.
- Langdurig chronisch gebruik wordt niet aanbevolen.
- De behandeling moet altijd geleidelijk worden afgebouwd. Patiënten die langdurig benzodiazepines hebben gebruikt, kunnen een langere periode nodig hebben waarin de doses worden verlaagd.

Onder controle houden van spierspasmen

- Spierspasmen: Maximaal 15 mg diazepam per dag, verdeeld over 2 tot 4 doses.
- Behandeling van spasticiteit van de bovenste motorneuronen (zoals hersenverlamming) in geselecteerde gevallen: Indien nodig kan de dosis worden getitreerd tot maximaal 60 mg diazepam per dag, verdeeld over 3 tot 4 doses.

Alcoholontwenningverschijnselen

- 5 mg tot 20 mg diazepam, indien nodig eenmaal binnen 2 tot 4 uur herhaald, of 10 mg diazepam drie tot vier keer op de eerste dag. Na de eerste dag wordt de dosis indien nodig gewoonlijk verlaagd tot 5 mg diazepam drie- tot viermaal daags.
- In ernstige gevallen kan een oplaaddosismethode worden gebruikt met initiële toediening van 10 mg diazepam ieder uur totdat de patiënt licht verdoofd en asymptomatisch is, doorgaans oplopend tot 50-80 mg. De behandeling moet plaatsvinden in een ziekenhuisomgeving en de patiënt moet op passende wijze worden gecontroleerd.


Bijzondere populaties:

Individen in de volgende patiëntengroepen moeten aan het begin van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd. Controle tijdens de behandeling is essentieel om de dosering en/of de toedieningsfrequentie te minimaliseren en overdosering als gevolg van accumulatie te voorkomen, zoals bij kinderen en adolescenten, oudere patiënten en patiënten met een verminderde leverfunctie.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 6 jaar en adolescenten

De toediening bij kinderen ouder dan 6 jaar en adolescenten mag alleen om dwingende medische redenen plaatsvinden. Bij kinderen kan de halfwaardetijd verlengd zijn. Het dosisniveau moet worden verlaagd en individuele aanpassingen moeten worden uitgevoerd.

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten	RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2407 Pag. 3 van 16

- Gebruikelijke dosis: 0,1–0,3 mg/kg lichaamsgewicht per dag verdeeld over twee tot vier doses. De behandeling moet worden gestart met de laagst mogelijke dosis en geleidelijk worden verhoogd indien nodig en verdragen.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Diazepam Auro wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar vanwege mogelijke slikproblemen. Voor jongere kinderen zijn mogelijk geschiktere farmaceutische vormen beschikbaar.

Mocht toediening bij kinderen jonger dan 6 jaar echter worden overwogen, dan mag dit alleen gebeuren na beslissing en onder strikt medisch toezicht van een specialist (kinderarts, neuroloog, psychiater, anesthesioloog en intensivist) die de dosis zal bepalen.

Ouderen

De behandeling moet worden gestart met de laagst mogelijke dosis (2 tot 2,5 mg, één- of tweemaal per dag) en geleidelijk worden verhoogd indien nodig en verdragen.

Deze patiënten moeten aan het begin van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om de dosering en/of de toedieningsfrequentie te minimaliseren en overdosering als gevolg van accumulatie te voorkomen.

Nierfunctiestoornis

Dosisaanpassing is doorgaans niet nodig. Voorzichtigheid is echter geboden bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie met diazepam.

Benzodiazepines met actieve metabolieten zoals diazepam moeten worden vermeden bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium.

Leverfunctiestoornis

Deze patiënten moeten een lagere dosis krijgen en aan het begin van de behandeling regelmatig worden gecontroleerd om de dosis en de toedieningsfrequentie aan te passen om overdosering als gevolg van accumulatie te voorkomen.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mogen niet met diazepam worden behandeld vanwege het risico op hepatische encefalopathie (zie rubriek 4.3).

Patiënten met overgewicht


Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat de kinetiek bij patiënten met overgewicht verandert, vergeleken met die met een normaal gewicht. Patiënten met overgewicht hebben aanzienlijk langere behandelingsduren nodig dan patiënten met een normaal gewicht voordat het maximale effect van het geneesmiddel optreedt bij langdurige behandeling. Op dezelfde manier kunnen het therapeutische effect en de bijwerkingen, waaronder ontwenningsverschijnselen, gedurende langere perioden optreden na stopzetting van de langdurigere behandeling van patiënten met overgewicht (zie rubriek 5.2).

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling van angst moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.4). De patiënt moet regelmatig opnieuw worden geëvalueerd om de noodzaak van voortgezette behandeling te beoordelen, vooral als de patiënt symptoomvrij is. Over het algemeen mag de behandeling niet langer duren dan 8 tot 12 weken, inclusief het afbouwproces.

In bepaalde gevallen kan een verlenging na de maximale behandelingsperiode noodzakelijk zijn; als dit het geval is, mag dit niet plaatsvinden zonder herevaluatie van de status van de patiënt met speciale expertise.

De effectiviteit van langdurige behandeling (> 6 maanden) is niet beoordeeld door systematische klinische onderzoeken.

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 4 van 16

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Dit geneesmiddel moet gewoonlijk in de middag of avond worden ingenomen.

Afbouwen

De behandeling moet altijd geleidelijk worden afgebouwd. Patiënten die langdurig benzodiazepines hebben gebruikt, kunnen een langere periode nodig hebben waarin de doses worden verlaagd.

4.3 Contra-indicaties

Diazepam is gecontra-indiceerd bij patiënten met

- overgevoeligheid voor diazepam of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- myasthenia gravis
- ernstige ademhalingsinsufficiëntie
- slaapapneusyndroom
- ernstige leverinsufficiëntie (risico op encefalopathie).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen als eerstelijnsbehandeling voor psychotische aandoeningen

Benzodiazepines mogen niet alleen worden gebruikt voor de behandeling van depressie of angst die met depressie gepaard gaat (bij dergelijke patiënten kan dit suïcide in de hand werken).

Geheugenverlies

Anterograde amnesie kan optreden (zie ook rubriek 4.8), zelfs als benzodiazepinen binnen het normale doseringsbereik worden gebruikt, hoewel dit vooral bij hoge doseringen wordt waargenomen. Amnestische effecten kunnen in verband worden gebracht met ongepast gedrag.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling van angst moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2) en mag niet langer duren dan 8-12 weken, inclusief het afbouwproces. Verlenging na deze perioden mag niet plaatsvinden zonder herevaluatie van de situatie.


Het kan nuttig zijn om de patiënt bij aanvang van de behandeling te informeren dat deze van beperkte duur zal zijn en om precies uit te leggen hoe de dosering geleidelijk zal worden verlaagd. Bovendien is het belangrijk dat de patiënt zich bewust is van de mogelijkheid van rebound-verschijnselen, zodat de angst voor het eventueel optreden van dergelijke symptomen bij het beëindigen van de behandeling zoveel mogelijk beperkt wordt. Wanneer benzodiazepinen met een lange werkingsduur worden gebruikt, is het belangrijk om te waarschuwen tegen het overstappen op een benzodiazepine met een korte werkingsduur, aangezien ontwenningverschijnselen kunnen optreden.

Psychiatrische en paradoxale reacties

Paradoxale reacties (zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waandenkbeelden, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen) zijn gemeld bij het gebruik van benzodiazepines. Dergelijke reacties worden mogelijk vaker gezien bij kinderen en oudere patiënten en zouden moeten resulteren in het stopzetten van de behandeling.

Gelijktijdig gebruik van alcohol/CZS kalmerende middelen

Het gelijktijdige gebruik van diazepam met alcohol en/of middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken moet worden vermeden. Dergelijk gelijktijdig gebruik heeft het potentieel om de klinische

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten	RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2407 Pag. 5 van 16

effecten van diazepam te vergroten, mogelijk zelfs leiden tot ernstige sedatie, klinisch relevante respiratoire en/of cardiovasculaire depressie (zie rubrieken 4.5 en 4.9).

Medische voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik

Diazepam moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Diazepam dient vermeden te worden bij patiënten die afhankelijk zijn van middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, waaronder alcohol, behalve bij de behandeling van acute ontwenningreacties.

Controle tijdens de behandeling is essentieel om de dosering en/of de toedieningsfrequentie te minimaliseren en overdosering als gevolg van accumulatie te voorkomen.

Wanneer benzodiazepinen met een lange werkingsduur worden gebruikt, is het belangrijk om te waarschuwen tegen het overstappen op een benzodiazepine met een korte werkingsduur, aangezien ontwenningverschijnselen kunnen optreden.

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van diazepam en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen zoals diazepam met opioïden worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als er wordt besloten om diazepam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners (indien van toepassing) te informeren dat zij zich bewust moeten zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Tolerantie

Enig verlies van de werkzaamheid van de hypnotische effecten van benzodiazepinen kan optreden na herhaald gebruik van een paar weken.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van diazepam bij pediatriese patiënten jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld. Diazepam moet met uiterste voorzichtigheid aan kinderen worden gegeven en alleen als er geen andere therapeutische alternatieven beschikbaar zijn.

Kinderen hebben een verhoogde gevoeligheid voor de effecten van benzodiazepines op het centrale zenuwstelsel. Bij deze patiëntengroep zou een niet-volledig metabolisatieschema de productie van niet-actieve metabolieten kunnen annuleren of verminderen. De duur van de behandeling bij kinderen moet zo kort mogelijk zijn.


Specifieke patiëntengroepen

Een lagere dosis wordt ook aanbevolen voor patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie vanwege het risico op ademhalingsdepressie.

Oudere en verzwakte patiënten moeten een lagere dosis krijgen (zie rubriek 4.2).

Bij leverinsufficiëntie is dosisverlaging noodzakelijk. Het wordt geadviseerd om tijdens een langdurige behandeling het bloedbeeld en de leverfunctie te controleren.

Plotseling stoppen van de behandeling met diazepam bij patiënten met epilepsie kan leiden tot een epileptische status.

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten	RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2407 Pag. 6 van 16

Diazepam moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van hart- of ademhalingsfalen.

Afhankelijkheid

Behandeling met benzodiazepinen kan leiden tot mentale of fysieke afhankelijkheid (zie rubriek 4.8). Het risico hierop neemt toe met de dosis en de duur van de behandeling; het is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik of bij patiënten met duidelijke persoonlijkheidsstoornissen.

Ontwenning

Wanneer een patiënt eenmaal fysieke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, zal abrupte beëindiging van de behandeling gepaard gaan met ontwenningssverschijnselen (zie rubriek 4.8). Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwarring en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Rebound-angst

Bij stopzetting van de behandeling kan zich een voorbijgaand syndroom voordoen waarbij de symptomen die tot de behandeling met een benzodiazepine hebben geleid, in versterkte vorm terugkeren. Het kan gepaard gaan met andere reacties, waaronder stemmingswisselingen, angst- of slaapstoornissen en rusteloosheid. Omdat het risico op ontwenningssverschijnselen/reboundverschijnselen groter is na abrupt staken van de behandeling, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen.

Lactosemonohydraat:

Diazepam Auro bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Als diazepam samen met andere centraal werkende middelen wordt gebruikt, moet zorgvuldig rekening worden gehouden met de farmacologie van de gebruikte middelen, vooral bij samenstellingen die de werking van diazepam kunnen versterken of door diazepam worden versterkt, zoals neuroleptica, anxiolytica/sedativa, hypnotica, antidepressiva, anticonvulsiva, sederende antihistaminica, antipsychotica, anesthetica voor algemene anesthesie en narcotische analgetica. Dergelijk gelijktijdig gebruik kan de sedatieve effecten versterken en depressie van de ademhalings- en cardiovasculaire functies veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Alcohol

Er mag geen alcohol worden gebruikt tijdens de behandeling met diazepam vanwege additieve remming van het centraal zenuwstelsel en versterkte sedatie (zie rubriek 4.4).


Combinatie met CZS kalmerende middelen

Buprenorfine

De combinatie van buprenorfine met benzodiazepinen kan de dood veroorzaken als gevolg van ademhalingsdepressie. Bij misbruik moet dit worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik nodig is, overweeg dan om de dosis van één of beide middelen te verlagen.

Opioïden

Het gelijktijdige gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen zoals diazepam met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege het additieve onderdrukkende effect op het centrale zenuwstelsel. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten	RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2407 Pag. 7 van 16

Clozapine

Mechanisme: Farmacodynamisch synergie.

Effect: Ernstige hypotensie, ademhalingsdepressie, bewusteloosheid en mogelijk fatale ademhalings- en/of hartstilstand. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen en moet dit worden vermeden.

Narcotische pijnstillers

Gelijktijdig gebruik van narcotische analgetica kan psychische afhankelijkheid bevorderen vanwege de versterking van de euforische effecten.

Fenobarbital

Mechanisme: Additieve CZS-remming.

Effect: Verhoogd risico op sedatie en ademhalingsdepressie.

Andere centraal werkende geneesmiddelen zoals opiumalkaloïden en derivaten die worden gebruikt als hoestonderdrukkers, barbituraten, baclofen, thalidomide, pizotifen en centraal werkende antihypertensiva kunnen de werking van diazepam versterken of kunnen worden versterkt door diazepam.

Speciale voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik

Spierverslappers (suxamethonium, tubocurarine)

Mechanisme: Mogelijk farmacodynamisch antagonisme.

Effect: Gemodificeerde intensiteit van neuromusculaire blokkade.

Theofylline

Mechanisme: Een voorgesteld mechanisme is de competitieve binding van theofylline aan adenosinereceptoren in de hersenen.

Effect: Tegenwerking van de farmacodynamische effecten van diazepam, b.v. vermindering van sedatie en psychomotorische effecten.

Farmacokinetische interacties

Diazepam wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot de farmacologisch actieve metabolieten N-desmethyldiazepam, 3-hydroxydiazepam (temazepam) en oxazepam. Het oxidatieve metabolisme van diazepam wordt gemedieerd door CYP2C19- en CYP3A-iso-enzymen. De resultaten van *in vivo* onderzoeken bij menselijke vrijwilligers hebben de resultaten bevestigd die *in vitro* zijn waargenomen.

Oxazepam en temazepam worden verder geconjugeerd tot glucuronzuur. Substraten van CYP3A4 en/of CYP2C19 kunnen mogelijk de farmacokinetiek van diazepam veranderen. Geneesmiddelen zoals atazanavir, cimetidine, ketoconazol, fluvamine, fluoxetine, omeprazol, disulfiram, isoniazide, propranolol, ticlopidine en rifampicine remmen CYP3A en CYP2C19 en kunnen de werking van diazepam versterken en de sedatie verhogen en verlengen. Enzyminducerende geneesmiddelen zoals rifampicine, hypericum perforatum en bepaalde anti-epileptica kunnen resulteren in aanzienlijk verlaagde plasmaconcentraties van diazepam.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van diazepam

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Induceerders


Carbamazepine

Mechanisme: Carbamazepine is een bekende inductor van CYP3A4 en verhoogt het levermetabolisme van diazepam. Dit kan resulteren in een tot driemaal grotere plasmaklaring en een kortere halfwaardetijd van diazepam.

Effect: Verminderd effect van diazepam.

Fenobarbital

Mechanisme: Fenobarbital is een bekende inductor van CYP3A4 en verhoogt het levermetabolisme van diazepam.

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten	RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2407 Pag. 8 van 16

Effect: Verminderd effect van diazepam.

Fenytoïne

Mechanisme: Fenytoïne is een bekende inductor van CYP3A4 en verhoogt het levermetabolisme van diazepam.

Effect: Verminderd effect van diazepam.

Rifamycines (rifampicine)

Mechanisme: Rifampicine is een krachtige inductor van CYP3A4 en verhoogt aanzienlijk het levermetabolisme en de klaring van diazepam. In een onderzoek met gezonde proefpersonen die gedurende 7 dagen dagelijks 600 mg of 1,2 g rifampicine kregen, was de klaring van diazepam ongeveer verviervoudigd. Gelijktijdige toediening met rifampicine leidt tot aanzienlijk verlaagde concentraties diazepam.

Effect: Verminderd effect van diazepam. Het gelijktijdige gebruik van rifampicine en diazepam moet worden vermeden.

Remmers

Antivirale middelen (atazanavir, ritonavir, delavirdine, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)

Mechanisme: Antivirale middelen kunnen de CYP3A4-metabolische route voor diazepam remmen.

Effect: Verhoogd risico op sedatie en ademhalingsdepressie. Daarom moet gelijktijdig gebruik worden vermeden of moet de dosis diazepam worden verlaagd.

Azolen (fluconazol, ketoconazol, voriconazol)

Mechanisme: Verhoogde plasmaconcentratie van benzodiazepines, als gevolg van remming van de metabolische route van CYP3A4 en/of CYP2C19.

Fluconazol

Gelijktijdige toediening met 400 mg fluconazol op de eerste dag en 200 mg op de tweede dag verhoogde de AUC van een enkele orale dosis van 5 mg diazepam met een factor 2,5 en verlengde de halfwaardetijd van 31 uur naar 73 uur.

Ketoconazol

Ketoconazol kan de werking van diazepam versterken en het risico op slaperigheid vergroten.

Voriconazol

Uit een onderzoek met gezonde proefpersonen bleek dat 400 mg voriconazol tweemaal daags op de eerste dag en 200 mg tweemaal daags op de tweede dag de AUC van een enkelvoudige orale dosis diazepam van 5 mg 2,2 maal verhoogde en de halfwaardetijd verlengde van 31 uur tot 61 uur.

Effect: Verhoogd risico op ongewenste effecten en toxiciteit van benzodiazepine. Gelijktijdig gebruik moet worden vermeden of de dosis diazepam moet worden verlaagd.

Fluvoxamine

Mechanisme: Fluvoxamine remt zowel CYP3A4 als CYP2C19, wat leidt tot remming van het oxidatieve metabolisme van diazepam. Gelijktijdige toediening met fluvoxamine resulteert in een langere halfwaardetijd en een ongeveer 190% verhoogde plasmaconcentratie (AUC) van diazepam.


Effect: slaperigheid, verminderde psychomotorische prestaties en geheugen. Bij voorkeur moeten in plaats daarvan benzodiazepinen worden gebruikt die via een niet-oxidatieve route worden gemetaboliseerd.

Speciale voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik

Induceerders

Corticosteroiden

Mechanisme: Chronisch gebruik van corticosteroiden kan een verhoogd metabolisme van diazepam veroorzaken als gevolg van inductie van cytochroom P450 iso-enzym CYP3A4, of van enzymen die verantwoordelijk zijn voor glucuronidatie.

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten	RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2407 Pag. 9 van 16

Effect: Verminderde effecten van diazepam.

Remmers

Cimetidine

Mechanisme: Cimetidine remt het levermetabolisme van diazepam, waardoor de klaring ervan wordt verminderd en de halfwaardetijd wordt verlengd. In één onderzoek waarbij gedurende twee weken viermaal daags 300 mg cimetidine werd toegediend, bleek de gecombineerde plasmaspiegel van diazepam en zijn actieve metaboliet, desmethyldiazepam, met 57% te zijn toegenomen, maar de reactietijden en andere motorische en intellectuele tests bleven onaangetast.

Effecten: Verhoogde werking van diazepam en verhoogd risico op slaperigheid. Verlaging van de dosis diazepam kan noodzakelijk zijn.

Disulfiram

Mechanisme: Vermindert metabolisme van diazepam, wat leidt tot een verlengde halfwaardetijd en verhoogde plasmaconcentratie van diazepam. De eliminatie van de N-desmethyl-metabolieten van diazepam wordt vertraagd, wat aanleiding kan geven tot duidelijke sedatieve effecten.

Effect: Verhoogd risico op remming van het centrale zenuwstelsel, zoals sedatie.

Esomeprazol

Mechanisme: Esomeprazol remt de CYP2C19-metabolische route voor diazepam. Gelijktijdige toediening met ezomeprazol resulteert in een verlengde halfwaardetijd en een stijging van de plasmaconcentraties (AUC) van diazepam met ongeveer 80%.

Effect: Verhoogd effect van diazepam. Verlaging van de dosis diazepam kan noodzakelijk zijn.

Fluoxetine

Mechanisme: Fluoxetine remt het metabolisme van diazepam via CYP2C19 en andere routes, wat resulteert in verhoogde plasmaconcentraties en verminderde klaring van diazepam.

Effect: Verhoogd effect van diazepam. Gelijktijdig gebruik moet nauwlettend worden gevolgd.

Grapefruitsap

Mechanisme: Er wordt aangenomen dat grapefruitsap CYP3A4 remt en de plasmaconcentratie van diazepam verhoogt. De C_{max} wordt 1,5 maal verhoogd en de AUC 3,2 maal.

Effect: Mogelijk versterkt effect van diazepam.

Isoniazide

Mechanisme: Isoniazide remt de metabolische route van CYP2C19 en CYP3A4 voor diazepam.

Gelijktijdige toediening met 90 mg isoniazide tweemaal daags gedurende 3 dagen resulteerde in een verlengde eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en in een 35% verhoogde plasmaconcentratie (AUC) van diazepam.

Effect: Verhoogd effect van diazepam.


Itraconazol

Mechanisme: Verhoogde plasmaconcentratie van diazepam als gevolg van remming van de CYP3A4-metabolische route. In een onderzoek met gezonde proefpersonen die gedurende 4 dagen dagelijks 200 mg itraconazol kregen, steeg de AUC van een enkele orale dosis van 5 mg diazepam met ongeveer 15%, maar er was geen klinisch significante interactie zoals bepaald door psychomotorische prestatietests.

Effect: Mogelijk versterkt effect van diazepam.

Omeprazol

Mechanisme: Omeprazol remt de CYP2C19-metabolische route voor diazepam. Omeprazol verlengt de eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en verhoogt de plasmaconcentraties (AUC) van diazepam. Het effect wordt waargenomen bij snelle metaboliseerders van CYP2C19, maar niet bij langzame metaboliseerders, met een lage klaring van diazepam.

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 10 van 16

Effecten: Verhoogde werking van diazepam. Verlaging van de dosis diazepam kan noodzakelijk zijn.

Orale anticonceptiva

Mechanisme: Remming van het oxidatieve metabolisme van diazepam.

Effect: Verhoogde effecten van diazepam.

Overig

Cisapride

Mechanisme: Versnelde absorptie van diazepam.

Effect: Tijdelijke toename van de sedatieve effecten van oraal toegediende diazepam.

Ketamine

Mechanisme: Als gevolg van vergelijkbare oxidatieve processen remt diazepam op competitieve wijze het ketaminemetabolisme.

Premedicatie met diazepam leidt tot een verlengde halfwaardetijd van ketamine met een versterkt effect als gevolg.

Effect: verhoogde sedatie.

Levodopa

Mechanisme: onbekend.

Effect: Er is melding gemaakt van een klein aantal gevallen van verminderde werking van levodopa bij gelijktijdig gebruik met diazepam.

Valproïnezuur

Mechanisme: Valproaat verdringt diazepam van zijn plasma-albuminebindingsplaatsen en remt het metabolisme ervan.

Effect: Verhoogde serumconcentraties van diazepam.

Gelijktijdig gebruik van diazepam en valproïnezuur verhoogt het risico op psychoses.

Effecten van diazepam op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Fenytoïne

Mechanisme: Het metabolisme van fenytoïne kan op onvoorspelbare wijze worden verhoogd of verlaagd of onveranderd blijven door diazepam.

Effect: Verhoogde of verlaagde serumconcentratie van fenytoïne. De fenytoïneconcentraties moeten nauwlettender worden gecontroleerd wanneer diazepam wordt toegevoegd of stopgezet.

Orale anticonceptiva

Mechanisme: Het is bekend dat gelijktijdige toediening van diazepam en gecombineerde orale anticonceptiva doorbraakbloedingen veroorzaakt. Het mechanisme van deze reactie is onbekend.


Effect: Doorbraakbloedingen, maar er zijn geen gevallen van falen van de anticonceptie gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens uit cohortstudies geeft aan dat blootstelling aan benzodiazepine in het eerste trimester niet gepaard gaat met een toename van het risico op ernstige misvormingen. Sommige vroege epidemiologische studies hebben echter een verhoogd risico op orale kloven aangetoond. Uit de gegevens bleek dat het risico op het krijgen van een kind met een mondspleet na blootstelling aan benzodiazepinen van de moeder minder dan 2/1.000 bedraagt, vergeleken met een verwacht percentage voor dergelijke afwijkingen van ongeveer 1/1.000 in de algemene bevolking.

Behandeling met hoge doses benzodiazepine tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap heeft een afname van de actieve bewegingen van de foetus en een variabiliteit van het foetale hartritme aan het licht gebracht.

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 11 van 16

Wanneer de behandeling om medische redenen tijdens het laatste deel van de zwangerschap moet worden toegediend, zelfs bij lage doses, kan het floppy infant-syndroom zoals axiale hypotonie en zuigproblemen worden waargenomen die tot een slechte gewichtstoename leiden. Deze verschijnselen zijn omkeerbaar, maar kunnen 1 tot 3 weken aanhouden, afhankelijk van de halfwaardetijd van het product. Bij hoge doses kunnen bij pasgeborenen ademhalingsdepressie of apneu en hypothermie optreden. Bovendien kunnen neonatale ontweningsverschijnselen met hyperexcitabiliteit, agitatie en tremor enkele dagen na de geboorte worden waargenomen, zelfs als er geen floppy infant-syndroom wordt waargenomen. Het optreden van ontweningsverschijnselen na de geboorte hangt af van de halfwaardetijd van de stof.

Bovendien moet er rekening mee worden gehouden dat het enzymstelsel dat betrokken is bij de afbraak van het geneesmiddel nog niet volledig ontwikkeld is bij zuigelingen (vooral bij te vroeg geboren kinderen).

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Diazepam mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij onder strikt medisch toezicht.

Borstvoeding

Diazepam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Diazepam mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens met betrekking tot mensen beschikbaar.

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

Sedatie, geheugenverlies en verminderde motorische vaardigheden kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

Perioden van onvoldoende slaap kunnen de verminderde alertheid vergroten (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn vermoeidheid, slaperigheid en verdoofde emoties en spierzwakte. Deze bijwerkingen houden meestal verband met de dosis. Ze treden voornamelijk op aan het begin van de behandeling, maar verdwijnen meestal bij herhaalde toediening.

De volgende bijwerkingen kunnen ook optreden:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Er zijn geïsoleerde gevallen van bloed dyscrasie en gevallen van agranulocytose gemeld.


Psychiatrische stoornissen

Verwarring, emotionele armoede, verminderde alertheid, depressie, verhoogd of verlaagd libido.

Psychiatrische en paradoxale reacties zoals rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere nadelige gedragseffecten. Als dergelijke symptomen optreden, moet diazepam worden stopgezet. De kans hierop is groter bij kinderen en ouderen.

Chronisch gebruik (zelfs bij therapeutische doses) kan leiden tot de ontwikkeling van fysieke afhankelijkheid. Zodra er zich lichamelijke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, zal abrupte beëindiging van de behandeling gepaard gaan met ontweningsverschijnselen (zie rubriek 4.4). Er kan psychische afhankelijkheid optreden. Er zijn gevallen van misbruik van benzodiazepines gemeld.

Zenuwstelselaandoeningen

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 12 van 16

Ataxie, dysartrie, hoofdpijn, tremor, duizeligheid. Anterograde amnesie kan optreden bij gebruik van therapeutische doseringen, waarbij het risico toeneemt bij hogere doseringen. Amnestische effecten kunnen in verband worden gebracht met ongepast gedrag.

Oogaandoeningen

Diplopie, wazig zien.

Oor- en labyrintaandoeningen

Hoogtevrees.

Hartaandoeningen

Hartfalen inclusief hartstilstand.

Vaataandoeningen

Hypotensie, depressie van de bloedsomloop.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Ademhalingsdepressie inclusief ademstilstand.

Maagdarmstelselaandoeningen

Misselijkheid, droge mond, overmatige speekselvloed, constipatie en andere gastro-intestinale stoornissen.

Lever- en galaandoeningen

Geelzucht (zeer zeldzaam).

Huid- en onderhuidaandoeningen

De meest voorkomende reacties zijn huiduitslag, netelroos, jeuk en erythemateuze uitslag.

In de meeste gevallen van ernstige huidreacties (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme) worden de gelijktijdige medicatie en patiënten met een verminderde algemene toestand als belangrijke versturende factoren beschouwd.

Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen

Spierzwakte.

Nier- en urinewegaandoeningen

Incontinentie, urineretentie.

Onderzoeken

Verandering van de hartslag, verhoogde transaminasen (zeer zelden) en verhoogde alkalische fosfatase in het bloed.


Letsel, vergiftiging en procedurecomplicaties

Er is een verhoogd risico op vallen en daarmee samenhangende fracturen bij oudere patiënten die benzodiazepinen gebruiken.

Het melden van 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 13 van 16

In elk geval van overdosering moet worden beoordeeld of er meerdere middelen betrokken zijn, bijvoorbeeld bij een zelfmoordpoging. De symptomen van een overdosis zijn duidelijker bij aanwezigheid van alcohol of medicijnen die een depressie in het centrale zenuwstelsel veroorzaken.

Symptomen

Benzodiazepinen kunnen slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus veroorzaken. Een overdosis diazepam is zelden levensbedreigend als het alleen wordt ingenomen, maar kan leiden tot areflexie, apneu, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en coma. Als er coma optreedt, duurt dit meestal een paar uur, maar het kan langdurig en cyclisch zijn, vooral bij ouderen. Het ademhalingsonderdrukkende effect van benzodiazepinen is ernstiger bij patiënten met luchtwegaandoeningen. Benzodiazepinen versterken de effecten van andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, waaronder alcohol.

Behandeling

Het monitoren van de vitale functies van de patiënt en ondersteunende maatregelen moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de klinische toestand van de patiënt. Patiënten kunnen symptomatische behandeling nodig hebben voor cardiovasculaire, respiratoire effecten en effecten op het centrale zenuwstelsel. Behandeling met actieve kool binnen 1-2 uur kan worden gegeven om de absorptie in de vroege stadia van de intoxicatie te verminderen. Als de patiënt bewusteloos is, moet actieve kool worden toegediend met beschermde luchtwegen. In geval van gemengde inname moet maagspoeling worden overwogen, hoewel dit geen routinemaatregel is.

Het gebruik van flumazenil, een specifieke benzodiazepine-receptorantagonist, kan worden overwogen als de depressie van het centrale zenuwstelsel ernstig is. Flumazenil mag alleen worden toegediend onder nauwlettend gecontroleerde omstandigheden. Vanwege de korte halfwaardetijd van flumazenil (ongeveer 1 uur) blijft monitoring van de klinische toestand van de patiënt essentieel. Flumazenil moet met uiterste voorzichtigheid worden toegediend in geval van gemengde intoxicatie met middelen die de drempel voor aanvallen verlagen (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anxiolytica, benzodiazepinederivaten, ATC-code: N05BA01. Benzodiazepines hebben anxiolytische middelen, hypnosedativa, myorelaxiva en anticonvulsiva. Benzodiazepines versterken de neuronale remmende eigenschappen van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA).


5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Diazepam wordt snel en volledig geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal, waarbij de piekplasmaconcentraties binnen ongeveer 30-90 minuten na orale inname wordt bereikt. De absorptie wordt vertraagd en verminderd wanneer het wordt toegediend met een maaltijd met matig vetgehalte. In aanwezigheid van voedsel duurt het gemiddeld ongeveer 45 minuten tot werking merkbaar wordt, terwijl dit in nuchtere toestand 15 minuten in beslag neemt. Er is ook een toename van de gemiddelde tijd om piekconcentraties te bereiken tot ongeveer 2,5 uur in de aanwezigheid van voedsel, vergeleken met 1,25 uur in nuchtere toestand. Dit resulteert in een gemiddelde afname van de C_{max} van 20% naast een afname van 27% van de AUC (bereik 15% tot 50%) bij toediening met voedsel.

Distributie

Na orale toediening van 5 mg diazepam kan een maximale serumconcentratie van ca. 176 ng/ml worden bereikt na ½-1 uur. Verdere distributie leidt tot een aanzienlijke daling van de plasmaconcentratie in 2-4 uur. Diazepam en zijn metabolieten zijn sterk gebonden aan plasma-eiwitten (diazepam 98%). Diazepam en zijn

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten	RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2407 Pag. 14 van 16

metaboliëten passeren de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière en worden ook teruggevonden in de moedermelk in ongeveer tien keer lagere concentraties dan in het plasma van de moeder (zie rubriek 4.6). Het distributievolume bij steady-state bedraagt 0,8-1,0 l/kg. De distributiehelfwaardetijd wordt na 3 uur bereikt.

Metabolisme

Diazepam wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot de farmacologisch actieve metaboliëten N-desmethyldiazepam, temazepam en oxazepam. Het oxidatieve metabolisme van diazepam wordt tot stand gebracht door CYP3A 4- en CYP2C19-iso-enzymen. Oxazepam en temazepam worden verder geconjugeerd tot glucuronzuur. De helfwaardetijd van de metaboliëte N-desmethyldiazepam, die biologisch actief is, bedraagt 2-4 dagen.

Eliminatie

De afname van het plasmaconcentratie-tijdprofiel na orale toediening is bifasisch, waarbij een aanvankelijke snelle en uitgebreide distributiefase wordt gevolgd door een verlengde terminale eliminatiefase (helfwaardetijd tot 48 uur). De terminale eliminatiehelfwaardetijd van de actieve metaboliëte N-desmethyldiazepam bedraagt maximaal 100 uur. Diazepam en zijn metaboliëten worden voornamelijk via de urine uitgescheiden, voornamelijk in hun geconjugeerde vorm en ongeveer 10% wordt via de feces uitgescheiden. De klaring van diazepam bedraagt 20-30 ml/min.

Speciale populaties

De eliminatiehelfwaardetijd kan verlengd zijn bij pasgeborenen, ouderen en bij patiënten met een leverziekte. Bij nierfalen is de helfwaardetijd van diazepam niet klinisch significant veranderd. Helfwaardetijd: Oudere patiënten: 70-100 uur. Kinderen: Prematuur 40-110 uur; voldragen neonaten ca. 30 uur; tot 1 jaar oud ca. 10 uur; ouder dan 1 jaar ca. 20 uur.

Patiënten met overgewicht


Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat de farmacokinetiek bij patiënten met overgewicht anders is dan bij patiënten met een normaal gewicht. In een onderzoek waarbij de proefpersonen gedurende 30 dagen 's nachts 2 mg diazepam kregen, werd de accumulatie vertraagd en werd de helfwaardetijd van de opgebouwde hoeveelheid diazepam bij obese proefpersonen verlengd vergeleken met personen met een normaal gewicht (7,8 dagen tegenover 3,1 dagen). De geaccumuleerde hoeveelheid van de actieve metaboliëte desmethyl-diazepam was eveneens aanzienlijk toegenomen. De plasma-eliminatiehelfwaardetijd van diazepam werd bij proefpersonen met overgewicht verlengd tot 82 uur. De gewijzigde farmacokinetiek bij langdurige behandeling van patiënten met overgewicht is vermoedelijk te wijten aan het distributievolume.

Deze gegevens geven aan dat patiënten met overgewicht aanzienlijk langere behandelzeiten nodig hebben dan patiënten met een normaal gewicht voordat het maximale effect van het geneesmiddel optreedt bij langdurige behandeling. Op soortgelijke wijze kunnen het therapeutische effect en de bijwerkingen, waaronder ontwenningverschijnselen, gedurende langere perioden aanhouden na stopzetting van de langdurigere behandeling van patiënten met overgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd bij ratten lieten een afname zien in het aantal zwangerschappen en in het aantal levende nakomelingen na orale toediening van 100 mg/kg/dag diazepam.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen lieten geen teratogene effecten zien bij de nakomelingen na toediening van respectievelijk 80-300 mg/kg/dag en 20-50 mg/kg/dag diazepam. Diazepam bleek echter teratogeen te zijn bij muizen bij doses van 45-50 mg/kg, 100 mg/kg en 140 mg/kg/dag en ook bij hamsters bij doses van 280 mg/kg. Verschillende onderzoeken wezen op een zwak mutagene werking potentieel bij doses ver boven de therapeutische dosis voor mensen.

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 15 van 16

Het carcinogene potentieel van oraal diazepam is bij verschillende knaagdiersoorten onderzocht. Bij mannelijke muizen trad een toename van de incidentie van hepatocellulaire tumoren op. Er werd geen significante toename van de incidentie van tumoren waargenomen bij vrouwtjesmuizen, ratten, hamsters of gerbils.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Voorverstijfseld zetmeel (maïszetmeel)
Magnesiumstearaat
Geel ijzeroxide (E172) (voor 5 mg)
FD&C Blue Nr.1 (briljantblauw FCF-aluminiumlak) (E133) (voor 10 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities vereist.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diazepam Auro tabletten zijn verkrijgbaar in doorzichtige PVC-aluminiumfolie blisterverpakkingen en een witte, ondoorzichtige HDPE-verpakking afgesloten met een witte, ondoorzichtige polypropyleen sluiting.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 10, 20, 30, 40 en 60 tabletten.

HDPE-verpakking: 1000 tabletten


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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

Diazepam Auro 2, 5, 10 mg, tabletten RVG 131393 , RVG 131394 , RVG 131395	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 16 van 16

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

Diazepam Auro 2 mg, tabletten: RVG 131393.
Diazepam Auro 5 mg, tabletten: RVG 131394.
Diazepam Auro 10 mg, tabletten: RVG 131395.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST