

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diazepam Accord 5 mg tabletter
Diazepam Accord 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg diazepam.
Varje tablett innehåller 10 mg diazepam.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje Diazepam Accord 5 mg tablett innehåller 122 mg laktos.
Varje Diazepam Accord 10 mg tablett innehåller 117 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

5 mg: ljusgul, spräcklig, rund, cirka 8,0 mm i diameter, platt, fasade kanter, märkt med "CY" på ena sidan och slät på andra.

10 mg: ljusblå spräcklig, rund, cirka 8,5 mm i diameter, platt, fasade kanter, märkt med "CZ" på ena sidan och slät på andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Vuxna: Kortvarig (2-4 veckor) symtomatisk behandling av oro som är svår och funktionsnedsättande eller utsätter individen för extrem ångest.
- Symtomatisk behandling av akut alkoholabstinens.

4.2 Dosering och administreringsätt

Standarddosering

Dosen ska individualiseras noggrant för optimal effekt. Behandling ska påbörjas vid lägsta effektiva dos som är lämplig för det särskilda tillståndet.

För att erhålla lämpliga doser av mindre än 5 mg diazepam måste alternativa läkemedel användas.

Behandlingstid

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. I allmänhet ska behandlingen inte pågå längre än 4 veckor inklusive nedtrappning. Förlängning efter denna period ska inte ske utan en ny bedömning görs av patientens status.

Patienten måste bedömas på nytt efter en period på högst 4 veckor och därefter regelbundet för att bedöma behov av fortsatt behandling.

Långvarig kronisk behandling rekommenderas inte. I vissa fall kan förlängning efter den maximala behandlingsperioden vara nödvändig, men detta ska inte ske utan att en ny bedömning av patientens status görs av särskild expertis.

Utsättning

Behandling ska alltid sättas ut gradvis. Patienter som har tagit bensodiazepiner under en längre tid kan kräva dosreducering under en längre tid.

Vuxna:

Oro

- Vanlig dos: 2 mg till 5 mg diazepam två till tre gånger dagligen.
- Maximal dos: Vid svåra fall kan dosen ökas stegvis upp till 30 mg diazepam dagligen i 2 till 4 delade doser. Justeras individuellt.

Alkoholabstinenssymtom

- 5 mg till 20 mg diazepam som upprepas en gång inom 2 till 4 timmar vid behov.

Särskilda populationer:

Individer i följande patientgrupper ska kontrolleras regelbundet vid behandlingsstart. Kontroll under behandling är nödvändig för att minimera dosen och/eller administreringsfrekvensen för att förhindra överdosering på grund av ackumulering, såsom hos barn och ungdomar, äldre och patienter med nedsatt leverfunktion.

För lämpliga doser på mindre än 5 mg diazepam måste alternativa läkemedel användas.

Äldre

Distribution, eliminering och clearance är förändrad hos äldre och leder till en förlängd halveringstid. Dosnivån ska därför reduceras till 50 % av den normala rekommenderade dosen.

Dessa patienter ska kontrolleras regelbundet vid behandlingsstart för att minimera dosen och/eller administreringsfrekvensen för att förhindra överdosering på grund av ackumulering.

- Initial dos: 2 mg till 2,5 mg en eller två gånger dagligen. Ökas gradvis vid behov och efter tolerans.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändig. Försiktighet ska dock iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion med diazepam.

Nedsatt leverfunktion

Dosen måste minskas för individer med cirros och nedsatt leverfunktion. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion får inte behandlas med diazepam på grund av risken för hepatisk encefalopati (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Diazepam rekommenderas inte för behandling av ångest och akut alkoholabstinens hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.1) eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral administrering.

4.3 Kontraindikationer

Diazepam Accord är kontraindicerat hos patienter med:

- Överkänslighet mot bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Myastenia gravis
- Sömnapné
- Svår leverinsufficiens
- Svår respiratorisk insufficiens

- Akut förgiftning med annan CNS-aktiv substans (t.ex. hypnotika, analgetika, antidepressiva, antipsykotika)

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig användning av alkohol/CNS-dämpande läkemedel

Samtidig användning av diazepam med alkohol och/eller CNS-dämpande läkemedel ska undvikas. Samtidig användning kan öka de kliniska effekterna av diazepam vilket kan leda till djup sedering, klinisk relevant andnings- och/eller kardiovaskulär depression (se avsnitt 4.5).

Risk vid samtidig användning av opioider:

Samtidig användning av diazepam och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av bensodiazepiner och opioider förbehållas patienter för vilka alternativa behandlingsmöjligheter inte är möjliga.

Om ett beslut fattas att förskriva bensodiazepiner samtidigt med opioider ska lägsta effektiva dos användas, och behandlingslängden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering (se avsnitt 4.5).

Alkoholism eller drogmissbruk i anamnesen

Diazepam Accord ska användas med stor försiktighet hos patienter med tidigare alkohol- eller drogmissbruk.

Tolerans

Efter några veckors upprepad användning kan en viss minskning av den hypnotiska effekten av bensodiazepiner uppträda.

Beroende

Behandling med diazepam kan leda till psykiskt eller fysiskt beroende. Risken ökar med dos och behandlingstid. Risken är även större för patienter som tidigare har lidit av alkohol- eller drogmissbruk och patienter med personlighetsstörningar. Det är viktigt att sådana patienter kontrolleras regelbundet. Upprepade förskrivningar ska undvikas och behandlingen ska utsättas gradvis.

Utsättning

När ett fysiskt beroende har utvecklats kan plötsligt avbrytande av behandlingen medföra utsättningssymtom. Dessa kan uppträda i form av huvudvärk, muskelvärk, svår ångest, spänningar, rastlöshet, förvirring och irritation. Vid svåra fall kan följande symtom uppstå: överklighetskänsla, personlighetsstörning, ljudöverkänslighet, domningar och krypningar i extremiteter, överkänslighet för ljus, oljud och fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiska anfall.

Återfall i sömnproblem och oro

Ett övergående syndrom som innebär att symtomen som ledde till behandling med bensodiazepin återkommer i förstärkt form när behandlingen avbryts. Syndromet kan åtföljas av andra reaktioner, inklusive humörsvägningar, ångest, sömnstörningar och nervositet. Eftersom risken för att abstinenssymtom/reboundfenomen uppstår är större vid abrupt avslutad behandling, rekommenderas att dosen minskas gradvis.

Plötsligt avbruten diazepambehandling hos patienter med epilepsi eller patienter som tidigare har fått epileptiskt anfall kan leda till krampanfall eller status epilepticus. Krampanfall kan även inträffa hos personer med alkohol- eller drogproblem om behandlingen plötsligt avslutats.

En gradvis utsättning rekommenderas för att minska risken för abstinens.

När bensodiazepiner med en långvarig effekt används är det viktigt att varna för byte till bensodiazepiner med en kortvarig effekt eftersom abstinenssymtom kan utvecklas.

Amnesi

Antegrad amnesi kan uppstå även vid användning av bensodiazepin inom det normala doseringsintervallet, även om detta vanligen inträffar vid högre doser. Symtomen inträffar ofta flera timmar efter att läkemedlet har tagits och därför ska patienterna försäkra sig om att de får en oavbruten sömnperiod på 7–8 timmar för att minska riskerna (se även avsnitt 4.8). Amnesieffekter kan sammankopplas med olämpligt beteende.

Psykiatriska och ”paradoxala” reaktioner

Paradoxala reaktioner (som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, inbillningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, opassande beteende och andra negativa beteendeeffekter) har rapporterats vid användning av bensodiazepiner. Sådana reaktioner märks ofta vid behandling av barn och äldre patienter och då ska behandlingen avbrytas.

Särskilda patientgrupper

Bensodiazepiner bör inte ges till barn utan noggrann bedömning av behovet av att göra det; behandlingsdurationen bör vara kortast möjliga.

Äldre och försvagade patienter ska ges en reducerad dos (se avsnitt 4.2). På grund av den muskelavslappnande effekten finns det en risk för fall och därpå följande höftfrakturer hos äldre patienter.

En lägre dos rekommenderas även för patienter med kronisk respiratorisk insufficiens på grund av risken för andningsdepression.

Bensodiazepiner är inte indicerade för behandling av patienter med svår leverinsufficiens eftersom läkemedlet kan påskynda encefalopati. Doseringen kan behöva reduceras hos patienter med kronisk leversjukdom.

De normala försiktighetsåtgärderna vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion ska beaktas. Vid njursvikt förändras inte halveringstiden för diazepam signifikant, och dosjustering krävs därför oftast inte.

Bensodiazepiner rekommenderas inte för primär behandling av psykosjukdom.

Bensodiazepiner bör inte användas som enda behandling av depression eller depressionsrelaterad ångest (självmodstankar kan utlösas hos sådana patienter).

Personer där risk för självmord föreligger bör inte ha tillgång till stora mängder diazepam på grund av risk för överdosering.

Diazepam Accord innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Om diazepam används tillsammans med andra centralt verkande läkemedel ska försiktighet iakttas kring läkemedlets farmakologi, särskilt med substanser vars effekt kan förstärka eller förstärkas av diazepam, som neuroleptika, anxiolytika/lugnande medel, sömnmedel, antidepressiva, kramplösande, lugnande antihistaminer, antipsykotika, anestetika för narkos och narkotiska analgetika. Sådan samtidig användning kan förstärka den lugnande effekten och leda till andningsdepression och kardiovaskulära problem. Samtidig användning av narkotiska analgetika kan leda till psykiskt beroende på grund av att känslan av eufori kan förstärkas.

Läkemedlet ska inte kombineras med följande

Alkohol

Alkohol ska inte förtäras under behandling med diazepam på grund av den additiva dämpande effekten på centrala nervsystemet och förstärkt lugnande effekt (se avsnitt 4.4).

Opioider

Samtidig användning av bensodiazepiner och opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten vid samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Fenobarbital

Mekanism: Additiv CNS-dämpande effekt.

Verkan: Ökad risk för sedativa effekter samt andningsdepression.

Klozapin

Mekanism: Farmakodynamisk synergism.

Verkan: Allvarlig hypotension, andningsdepression, medvetslöshet och andnings- och/eller hjärtstillestånd med potentiellt dödlig utgång. Samtidig användning rekommenderas därför inte och ska undvikas.

Särskild försiktighet ska vidtas vid samtidig användning

Teofyllin

Mekanism: Den föreslagna mekanismen är kompetitiv bindning av teofyllin till adenosinreceptorerna i hjärnan.

Verkan: Neutralisering av de farmakodynamiska effekterna av diazepam, t.ex. minskning av de lugnande och psykomotoriska effekterna.

Muskelavslappnande medel (suxameton, tubokurarin)

Mekanism: Eventuell farmakodynamisk antagonism.

Verkan: Förändrad intensitet vid neuromuskulär blockering.

Farmakokinetiska interaktioner

Diazepam metaboliseras huvudsakligen till de farmakologiskt aktiva metaboliterna N-desmetyldiazepam, temazepam och oxazepam. Den oxidativa metabolismen av diazepam katalyseras av isoenzymerna CYP3A4 och CYP2C19. Oxazepam och temazepam konjugeras sedan med glukuronsyra. CYP3A4- och/eller CYP2C19-hämmare kan ge upphov till ökade koncentrationer av diazepam medan enzyminducerande läkemedel som rifampicin, johannesört (*hypericum perforatum*) och vissa antiepileptika kan orsaka avsevärt minskade plasmakoncentrationer för diazepam.

Samtidig användning rekommenderas ej

Inducera

Rifamyciner (rifampicin)

Mekanism: Rifampicin är en potent inducerare av CYP3A4 och ökar avsevärt leverns metabolism och clearance av diazepam. I en studie där friska försökspersoner gavs en dos på 600 mg eller 1,2 g rifampicin dagligen i 7 dagar ungefär fyrdubblades diazepamclearance. Samtidig administrering med rifampicin leder till avsevärt lägre diazepamkoncentrationer.

Verkan: Minskad verkan av diazepam. Samtidig användning av rifampicin och diazepam bör undvikas.

Karbamazepin

Mekanism: Karbamazepin är en känd inducerare av CYP3A4 och ökar levermetabolismen av diazepam. Detta kan leda till upp till tre gånger större plasmaclearance och en kortare halveringstid av diazepam.

Verkan: Minskad verkan av diazepam.

Fenytoin

Mekanism – effekt på diazepam: Fenytoin är en känd inducerare av CYP3A4 och ökar levermetabolismen av diazepam.

Mekanism – effekt på fenytoin: Metabolismen av fenytoin kan ökas, minskas eller förbli oförändrad av diazepam på ett oförutsägbart sätt.

Effekt på diazepam: Minskad verkan av diazepam.

Effekt på fenytoin: Ökad eller minskad serumkoncentration av fenytoin. Fenytoinkoncentrationerna bör övervakas mer noggrant när behandling med diazepam sätts in eller ut.

Fenobarbital

Mekanism: Fenobarbital är en känd inducerare av CYP3A4 och ökar levermetabolismen av diazepam.

Verkan: Minskad verkan av diazepam.

Hämmare

Antivirussläkemedel (atazanavir, ritonavir, delavirdin, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)

Mekanism: Antivirala läkemedel kan hämma diazepamets metabolism via CYP3A4.

Verkan: Ökad risk för sederig samt andningsdepression. Kombinationen bör därför undvikas.

Azoler (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol)

Mekanism: Ökad plasmakoncentration av bensodiazepiner på grund av hämmad metabolism via CYP3A4 och/eller CYP2C19.

Flukonazol: Samtidigt administrering med 400 mg flukonazol under den första dagen och 200 mg den andra dagen ökade AUC för en oral engångsdos på 5 mg diazepam 2,5 gång och förlängde halveringstiden från 31 timmar till 73 timmar.

Vorikonazol: En studie utförd med friska försökspersoner visade att en dosering med 400 mg vorikonazol två gånger dagligen under den första dagen och 200 mg två gånger dagligen under den andra dagen ökade AUC för en oral engångsdos på 5 mg diazepam 2,2 gånger och förlängde halveringstiden från 31 till 61 timmar.

Verkan: Ökad risk för biverkningar och toxicitet av bensodiazepin. Kombinationen bör undvikas eller så kan doseringen av diazepam sänkas.

Fluvoxamin

Mekanism: Fluvoxamin hämmar både CYP3A4 och CYP2C19 vilket leder till att den oxidativa metabolismen av diazepam hämmas. Samtidig administrering med fluvoxamin ger en ökad halveringstid och cirka 190 % större plasmakoncentrationer (AUC) av diazepam.

Verkan: Dåsighet, minskad psykomotorisk förmåga och försämrat minne. Rekommendationen är att istället använda bensodiazepiner som metaboliseras genom icke-oxiderande vägar.

Särskild försiktighet ska vidtas vid samtidig användning

Inducerare

Kortikosteroider

Mekanism: Kontinuerlig användning av kortikosteroider kan leda till ökad metabolism av diazepam på grund av inducering av cytokrom P450 isoenzymet CYP3A4, eller av de enzymer som sköter glukuronideringen.

Verkan: Minskad verkan av diazepam.

Hämmare

Cimetidin

Mekanism: Cimetidin hämmar levermetabolismen av diazepam, vilket minskar dess clearance och förlänger halveringstiden. I en studie där 300 mg cimetidin administrerades fyra gånger dagligen under två veckor ökade den sammanlagda plasmanivån av diazepam och den aktiva metaboliten, desmetyldiazepam, med 57 % medan reaktionstider och andra motoriska och intellektuella effekter var oförändrade.

Verkan: Ökad effekt av diazepam och ökad risk för dåsighet. Dosen av diazepam kan behöva sänkas.

Omeprazol

Mekanism: Omeprazol hämmar diazepams metabolism via CYP2C19. Omeprazol förlänger eliminationshalveringstiden av diazepam och ökar plasmakoncentrationerna (AUC) av diazepam med cirka 30–120 %. Effekten märks hos snabba CYP2C19-metaboliserare men inte hos långsamma metaboliserare med en låg diazepamclearance.

Verkan: Ökad verkan av diazepam. Dosen av diazepam kan behöva sänkas.

Esomeprazol

Mekanism: Esomeprazol hämmar diazepams metabolism via CYP2C19. Samtidig administrering med esomeprazol ger förlängd halveringstid och ökade plasmakoncentrationer (AUC) av diazepam med cirka 80 %.

Verkan: Ökad verkan av diazepam. Dosen av diazepam kan behöva sänkas.

Isoniazid

Mekanism: Isoniazid hämmar diazepams metabolism via CYP2C19 och CYP3A4. Samtidig administrering av 90 mg isoniazid två gånger per dag under tre dagar gav en förlängd eliminationshalveringstid för diazepam och ökade plasmakoncentrationen (AUC) för diazepam med 35 %.

Verkan: Ökad verkan av diazepam.

Itrakonazol

Mekanism: Ökad plasmakoncentration av diazepam på grund av hämmad metabolism via CYP3A4. I en studie utförd med försökspersoner som fick 200 mg itrakonazol dagligen under fyra dagar ökade AUC för en oral engångsdos på 5 mg diazepam med cirka 15 %, men ingen kliniskt signifikant interaktion kunde fastställas genom tester av psykomotorisk förmåga.

Verkan: Eventuellt ökad effekt av diazepam.

Fluoxetin

Mekanism: Fluoxetin hämmar diazepams metabolism via bland annat CYP2C19 vilket leder till ökad plasmakoncentration och minskad diazepamclearance.

Verkan: Ökad verkan av diazepam. Samtidig användning bör övervakas noggrant.

Disulfiram

Mekanism: Minskad metabolism av diazepam som leder till ökad halveringstid och ökad plasmakoncentration av diazepam. Elimineringen av diazepams N-desmetylmeteroliter går långsammare, vilket kan ge markant sedativa effekter.

Verkan: Ökad risk för CNS-hämning, exempelvis sedativa effekter.

Orala preventivmedel

Mekanism – effekt på diazepam: Hämmar diazepams oxidativa metabolism.

Mekanism – effekt på orala preventivmedel: Samtidig administrering av diazepam och kombinerade p-piller är känt för att orsaka genombrottsblödningar. Mekanismen bakom den här reaktionen är okänd.

Effekt på diazepam: Ökad effekt av diazepam.

Effekt på orala preventivmedel: Genombrottsblödningar, men ingen nedsatt preventiv effekt har rapporterats.

Grapefruktsjuice

Mekanism: Grapefruktsjuice tros hämma CYP3A4 och öka plasmakoncentrationen av diazepam. $C_{\max}$ ökas 1,5 gånger och AUC 3,2 gånger.

Verkan: Eventuellt ökad effekt av diazepam.

Övrigt

Cisaprid

Mekanism: Snabbare absorption av diazepam.

Verkan: Tillfällig ökning av de sedativa effekterna av oralt administrerat diazepam.

Levodopa

Mekanism: Okänd.

Verkan: Kombinerad användning med diazepam gav minskad effekt av levodopa i ett fåtal fallrapporter.

Valproinsyra

Mekanism: Valproat tränger undan diazepam från dess bindningsställen på albumin i plasma och hämmar dess metabolism.

Verkan: Ökade serumkoncentrationer av diazepam.

Ketamin

Mekanism: På grund av att diazepam och ketamin har liknande oxideringsprocesser hämmar diazepam ketamins metabolism kompetitivt. Förmedicinering med diazepam leder till ökad halveringstid av ketamin vilket leder till förstärkt effekt av läkemedlet.

Verkan: Ökad sedativ effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

En kvinna som vill bli eller misstänker att hon är gravid ska kontakta sin läkare för att avsluta behandlingen.

Graviditet

Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). För diazepam finns endast en begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor. Risken för missbildningar hos människor är till synes låg efter administrering av terapeutiska doser bensodiazepiner under tidig graviditet, dock finns det några epidemiologiska studier som indikerar en ökad risk för gomsfalt. Det finns fallrapporter om missbildningar och mental retardation hos barn som perinatalt exponerats för en överdos eller intoxication med bensodiazepiner.

Om tvingande medicinska skäl gör att diazepam administreras under graviditetens sista trimestern, eller i höga doser vid tiden för förlossning, kan effekter förväntas hos det nyfödda barnet som hypotermi, hypertoni ("Floppy Infant Syndrome"), oregelbunden hjärtrytm, amningsproblem och måttlig andningsdepression på grund av läkemedlets farmakologiska effekt.

Dessutom kan nyfödda vars mödrar har tagit bensodiazepiner regelbundet under graviditetens sista del utveckla ett fysiskt beroende och vara i riskzonen för att utveckla abstinens efter födseln.

Diazepam Accord ska bara ges till gravida kvinnor vid en indikation som kräver behandling, med lägsta möjliga dos och under kortast möjliga tid.

Amning

Diazepam Accord utsöndras i modersmjölken. Diazepam Accord ska inte användas under amning.

Fertilitet

Djurstudier visar på en minskad dräktighetsfrekvens och färre överlevande avkommor hos råttor vid höga doser. Det finns inga uppgifter för människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Diazepam Accord påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Detta beror vanligen på försämrad motorik, darrningar, somnolens, amnesi, försämrad koncentrationsförmåga och trötthet (se avsnitt 4.8).

Effekten kan uppstå direkt efter behandlingens början och kan pågå i flera dagar efter avslutad behandling på grund av den långa halveringstiden för diazepam.

4.8 Biverkningar

Dåsighet, avtrubbade känslor, minskad vakenhet, förvirring, matthet, huvudvärk, yrsel. muskelsvaghet, ataxi eller dubbelseende inträffar ofta vid behandlingens början men försvinner normalt vid upprepad administrering. Bland äldre patienter kan läkemedlet orsaka förvirring vid höga dosnivåer. Det finns en ökad risk för fall och fallskador hos äldre patienter som använder bensodiazepiner.

Ökade salivmängder och slem i luftvägarna har rapporterats, särskilt hos barn.

Amnesi

Antegrad amnesi kan inträffa vid terapeutiska doser, risken ökar vid högre doser. Amnesieffekten kan vara kopplad till olämpligt beteende (se avsnitt 4.4).

Beroende

Kontinuerlig användning (även i terapeutiska doser) kan leda till fysiskt och psykiskt beroende, när behandlingen avslutas kan detta leda till abstinens eller reboundfenomen (se avsnitt 4.4). Missbruk av bensodiazepiner har rapporterats.

Frekvensen av biverkningar rangordnas enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$);

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$);

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$);

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Bloddyskrasi
	Mycket sällsynta	Leukopeni
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylax
Psykiska störningar	Vanliga	Förvirring.
	Sällsynta	Psykiatriska och paradoxala reaktioner som upphetsning, rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, inbillningar, raseriutbrott, hallucinationer, psykoser, minnesförlust, mardrömmar, opassande beteende och andra negativa beteendeeffekter. ¹ Känslomässig tomhetskänsla, minskad vakenhet och depression. ²
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Dåsighet.
	Vanliga	Ataxi, försämrad motorik, darrningar.
	Mindre vanliga	Antegrad amnesi. ³ Koncentrationssvårigheter, balansstörningar, yrsel, huvudvärk, sludrande tal.
	Sällsynta	Medvetlöshet, sömnlöshet, dysartri.
Ögon	Ingen känd frekvens	Reversibla synstörningar: dimsyn, dubbelseende, ofrivilliga ögonrörelser.
Hjärtat	Sällsynta	Bradykardi, hjärtsvikt inklusive hjärtstillestånd.
Blodkär	Sällsynta	Hypotension, synkope.

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	Andningsdepression.
	Sällsynta	Andningsstillestånd, ökad mängd slem i lufttrören.
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Besvär i magtarmkanalen (illamående, kräkningar, förstoppning, diarré), ökad salivproduktion.
	Sällsynta	Muntorrhet, ökad aptit.
Lever och gallvägar	Sällsynta	Gulsot, förändrade leverparametrar (höjning av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas).
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Allergiska hudreaktioner (klåda, erytem, utslag).
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Myastenia gravis
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Urinretention, inkontinens.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Gynekomasti, impotens, ökad eller minskad sexlust.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, abstinenssymtom (ångest, panik, hjärklappning, svettningar, darrningar, gastrointestinala problem, irritation, aggression, störningar i sensorisk perception, muskelspasmer, allmän sjukdomskänsla, aptitlöshet, paranoid psykos, delirium och epileptiska anfall). ⁴
Undersökningar	Mycket sällsynta	Förhöjda transaminaser.

¹ Inträffar vid användning av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande läkemedel. Dessa reaktioner kan vara ganska allvarliga. Barn och äldre löper högre risk att drabbas. Om sådana symtom uppstår ska behandlingen med diazepam avbrytas (se avsnitt 4.4).

² Pre-existerande depression kan visa sig vid användning av bensodiazepin.

³ Kan inträffa vid terapeutiska doser men risken ökar vid högre dosering. Amnesieffekten kan vara kopplad till olämpligt beteende (se avsnitt 4.4).

⁴ Sannolikheten för att utsättningssymtom uppträder och dess allvarlighetsgrad beror på behandlingstid, dosering och beroendenivå.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid samtliga fall av överdosering ska en bedömning göras för att fastställa om flera läkemedel har använts, till exempel vid självmordsförsök. Symtom på överdosering är tydligare vid intag av alkohol eller läkemedel som orsakar depression i det centrala nervsystemet.

Symtom:

Symtom på lätt överdosering omfattar dåsighet, mental förvirring och letargi. I allvarigare fall kan symtomen omfatta ataxi, dysartri, hypotension och hypotoni. Allvarlig överdosering kan leda till cirkulations- eller andningsdepression (cyanos, medvetslöshet som kan leda till andningsstopp,

hjärtstillestånd) och koma. Patienten måste då läggas in på intensivvårdsavdelning. Vid återhämtningsfasen från en överdosering har allvarlig oro och upprördhet rapporterats.

Behandling:

Efter överdosering av orala bensodiazepiner kan framkallning av kräkning övervägas (inom en timme) om patienten är vid medvetande, eller ventrikelsköljning samtidigt som luftvägarna skyddas om patienten är medvetslös. Aktivt kol kan ges för att minska absorptionen under tidiga stadier av intoxikation. Ytterligare behandling sker i symtomatiskt och understödjande syfte. Särskild uppmärksamhet ska ges respiratoriska och kardiovaskulära funktioner vid intensivvård.

Användning av flumazenil som är en särskild bensodiazepin-receptor-antagonist kan beaktas för att minska de sederande effekterna av bensodiazepiner helt eller delvis. Flumazenil ska endast administreras under noggrant kontrollerade förhållanden. På grund av flumazenilets korta halveringstid kan symtom på intoxikation med bensodiazepiner återkomma efter en kort tidsperiod. Det är därför viktigt att patientens kliniska status hela tiden kontrolleras. För vissa patientgrupper kan behandling med flumazenil krävas, särskilt för att undvika konstgjord andning. Detta gäller exempelvis patienter med befintliga andningsproblem eller risk för respiratorisk insufficiens, äldre patienter och barn.

Flumazenil är avsett som ett komplement, inte ersättning för korrekt hantering av överdosering av bensodiazepin.

Man bör vara uppmärksam på uppkomsten av abstinenssymtom och krampanfall, särskilt hos patienter som behandlats med bensodiazepin under lång tid och blandad intoxikation med läkemedel som sänker tröskeln för anfall (t.ex. tricykliska antidepressiva medel).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Ångstdämpande, muskelrelaxerande, kramplösande, lugnande och sederande.

ATC-kod: N05BA01

Verkningsmekanism

Diazepam är en agonist som specifikt binder till bensodiazepin receptorn i hjärnan och därigenom ökar den normala transmissionen av signalsubstansen GABA. GABA inhiberar transmissionen av viktiga signalsubstanser vilket ger en neuronal inhibition. Den muskel relaxerande effekten medieras via spinala synaptiska reflexer.

Farmakodynamisk effekt

Diazepam är ett anxiolytika som verkar genom att dämpa ångestsymtom som agitation, rastlöshet och spändhet. Diazepam har också en sedativ och muskelrelaxerande effekt med amnesiska egenskaper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Diazepam absorberas snabbt och fullständigt från magtarmkanalen, maximal plasma koncentration nås inom cirka 30-90 minuter efter oral administration. Absorptionen blir långsammare och lite sämre om tabletten tas i samband med måttligt fet måltid. I närvaro av föda är effektfördröjningen cirka 45 minuter till skillnad från 15 minuter vid fasta. Tiden till maximal plasmakoncentration uppnås ökar från 1,25 timme till cirka 2,5 timmar i närvaro av föda jämfört med intag på fastande mage. Detta resulterar i en genomsnittlig minskning av C_{max} med 20 % i tillägg till en minskning med 27 % av AUC (intervall 15 % till 50 %) vid samtidigt intag av föda.

Distribution

Diazepam och dess metaboliter är kraftigt bundna till plasmaproteiner (diazepam 98 %). Diazepam och dess metaboliter korsar blod-hjärn- och placentabarriären och återfinns i bröstmjölkskoncentrationer som är cirka en tiondel av de som återfinns i maternell plasma (se avsnitt 4.6). Den synbara distributionsvolymen är 1 till 2 liter/kg.

Metabolism

Diazepam metaboliseras i huvudsak till de farmakologiskt aktiva metaboliterna N-desmetyldiazepam, temazepam och oxazepam.

Den oxidativa metabolismen av diazepam medieras av CYP3A4 och CYP2C19 isoenzymer. Oxazepam och temazepam konjugeras vidare till glukuronsyra.

Halveringstiden för metaboliten N-desmetyldiazepam, som är biologiskt aktiv, är 2 till 4 dagar.

Eliminering

Minskningen av plasmakoncentration-tidsprofilen efter oral administrering är bifasisk, en initial snabb och omfattande distributionsfas som följs av en långvarig terminal elimineringsfas (halveringstid upp till 48 timmar). Den terminala elimineringshalveringstiden för den aktiva metaboliten N-desmetyldiazepam är upp till 100 timmar. Diazepam och dess metaboliter utsöndras i huvudsak i urinen, i huvudsak i sina konjugerade former och cirka 10 % utsöndras i feces. Clearance för diazepam är 20 till 30 ml/l.

Farmakokinetik i särskilda kliniska situationer

Elimineringshalveringstiden kan vara förlängd hos nyfödda, hos äldre och hos patienter med leversjukdom. Halveringstiden för diazepam förändras inte kliniskt signifikant vid nedsatt njurfunktion.

Hos äldre patienter är halveringstiden cirka 2 gånger större än motsvarande uppskattningar hos yngre patienter.

Överviktiga patienter

Olika studier har visat att kinetiken är förändrad hos överviktiga patienter jämfört med normalviktiga patienter. I en studie i vilken testpersoner fick 2 mg diazepam på kvällen under 30 dagar var ackumuleringen fördröjd och halveringstiden för den ackumulerade mängden diazepam hos feta testpersoner var förlängd jämfört med hos normalviktiga individer (7,8 dagar mot 3,1 dagar). Den ackumulerade mängden av den aktiva metaboliten desmetyl-diazepam var på samma sätt signifikant förlängd. Plasmaelimineringstiden för diazepam var förlängd till 82 timmar hos överviktiga testpersoner. Den förändrade kinetiken vid långvarig behandling av överviktiga patienter beror sannolikt på distributionsvolymen.

Dessa data indikerar att överviktiga patienter kräver signifikant längre behandlingstider än normalviktiga patienter innan läkemedlets maximala effekter uppkommer vid långvarig behandling. På liknande sätt kan den terapeutiska effekten och biverkningar, inklusive abstinenssymtom, uppstå under längre perioder efter utsättning av mer långvarig behandling av överviktiga patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Nedsatt fertilitet

Reproduktionsstudier på råttor visade minskat antal graviditeter samt överlevande foster vid administrering vid parning och under dräktighet och amning.

Teratogenicitet

Exponering av Diazepam under första trimestern ger en ökad risk för läpp-/gomspalt (mus), CNS-abnormaliteter och permanenta funktionsnedsättningar hos foster.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Natriumstärkelseglykonat (typ A)
Talk
Magnesiumstearat
Gul järnoxid (5 mg tablett)
Indigokarmin (10 mg tablett)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC-aluminiumblister och HDPE-burkar med barnskyddande polypropenlock.

PVC/PVdC-aluminiumblister

10, 20, 25, 28, 30, 40, 50, 60, 90 eller 100 tabletter i en kartong.

HDPE-burk

25, 30 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 52241
10 mg: 52242

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-01-10

Förnyat godkännande: 2022-11-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-09-19