

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Diazepam Desitin 5 mg rektallösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Diazepam 5 mg i 2,5 ml

Hjälpämnen med känd effekt: 37,5 mg bensylalkohol, 2,5 mg bensoesyra (E210), 122,5 mg natriumbenzoat (E211), 12 vol % etanol, 1 g propylenglykol (E1520) per 2,5 ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Rektallösning

Klar, färglös till ljus gulaktig lösning i rektaltuber.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Epileptiska kramper och feberkramper
- för att lindra muskelkramp orsakad av tetanus
- som lugnande medel vid mindre kirurgiska och dentala ingrepp
- initial användning vid oro och upprördhet, när påverkan är svår, invalidiserande eller orsakar patienten extrema obehag.

Diazepam Desitin kan användas för dessa indikationer när man önskar en snabb effekt och när en intravenös injektion inte är möjlig eller olämplig.

Diazepam Desitin kan vara av särskilt värde för omedelbar behandling av kramper hos barn.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vanlig dos är 0,25 - 0,5 mg/kg. Doseringen avpassas till ålder, vikt och individuellt svar.

Diazepam Desitin finns även i endosbehållare om 10 mg. För dosen 10 mg rekommenderas Diazepam Desitin 10 mg rektallösning. Eftersom Diazepam Desitin tillhandahålls i endosbehållare innehållande 5 eller 10 mg, framräknas totala dosen genom avrundning uppåt till närmast tillgängliga dos.

Rekommenderade doser:

Pediatrisk population

Barn: Under 10 kg (<1 år): Rekommenderas ej.

10 till 15 kg (1-3 år): En 5 mg tub Diazepam Desitin 5 mg rektallösning.
Inför tuben halvvägs, till märket på spetsen.
Över 15 kg (>3 år): En 10 mg tub Diazepam Desitin 10 mg
rektallösning.

Om ingen effekt ses efter 10 minuter kan doseringen upprepas till barn.
Doseringen kan upprepas var 12:e timme. Vid upprepad behandling skall
andningen följas.

Vuxna

Vuxna: Två 10 mg tuber Diazepam Desitin 10 mg rektallösning.
Om ingen effekt ses efter 10 minuter kan ytterligare en 10 mg tub ges till vuxna. Doseringen
kan upprepas var 12:e timme. Vid initialt högre doser eller upprepad behandling skall
andningen följas.

Om kramperna ändå inte kan kontrolleras skall andra kramphävande åtgärder vidtas.

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt. Lägsta möjliga dos som får symtomen under
kontroll bör eftersträvas.

Patienten bör kontrolleras regelbundet, och behovet av fortsatt behandling omprövas, särskilt
om patienten är symtomfri.

Äldre och patienter med nedsatt allmäntillstånd

Till äldre och till patienter med nedsatt allmäntillstånd skall man inte ge mer än hälften av den
dos som vanligtvis ges till vuxna.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Dosreduktion kan också krävas för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Patienter med kronisk andningsinsufficiens

En lägre dos rekommenderas till patienter med kronisk andningsinsufficiens på grund av
risken för andningsdepression.

Administreringssätt

Endast för rektal användning. Endosbehållare avsedda endast för engångsbruk.
Folien avlägsnas strax före användning.

Lösningen administreras i ändtarmen. Vuxna skall ligga på sidan; barn skall ligga framstupa
eller på sidan.

- a) Riv upp folieförpackningen. Öppna tuben genom att vrida av förslutningen.
- b) För in tubspetsen helt i ändtarmen. På barn under 15 kg förs den bara in halvvägs. Håll
tuben
med öppningen neråt. Innehållet i tuben töms fullständigt genom en
kraftigtsammanpressning mellan pekfingret och tummen.
- c) För att undvika sugverkan hålls tuben sammanpressad tills den dragits ut ur ändtarmen.
Hållsamman patientens klinkor en kort stund.

Detta läkemedel är speciellt lämplig för användning i akuta kliniska situationer.

Efter längre tids användning bör utsättning av diazepam ske i form av stegvis nedsatt dos. Hänsyn ska tas till övergående abstinensfenomen som eventuellt kan uppträda vid utsättning (se avsnitten 4.4 och 4.8).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- *Myastenia gravis*
- Allvarlig andningsinsufficiens
- Sömnapné syndrom
- Allvarlig leverinsufficiens

4.4 Varningar och försiktighet

Diazepam skall endast användas med särskild försiktighet till patienter med:

- nedsatt njur- eller leverfunktion
- kronisk lunginsufficiens
- organiska förändringar i hjärnan, särskilt arterioskleros

Diazepam skall inte användas vid fall av förlust eller dödsfall eftersom den psykologiska anpassningen kan hindras.

I början av behandlingen ska patientens individuella reaktion på läkemedlet kontrolleras för att så snabbt som möjligt kunna upptäcka eventuell relativ överdosering till följd av ackumulation. Detta gäller speciellt för äldre och patienter med nedsatt allmäntillstånd, barn och ungdom.

Alkohol ska inte förtäras under behandling med diazepam eftersom den sederande effekten kan förstärkas. Patienten ska därför avrådas från samtidig användning för att undvika risken för djup sedering som kan ha andra allvarliga följder för patienten (se avsnitt 4.5). CNS-dämpande läkemedel: Samtidig användning av diazepam med andra CNS-dämpande läkemedel kan öka de kliniska effekterna av diazepam vilket kan leda till djup sedering, klinisk relevant andnings- och/eller kardiovaskulär depression (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av opioider

Samtidig användning av bensodiazepiner och opioider kan leda till djup sedering, andningsdepression, koma och dödsfall (se avsnitt 4.5). På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av bensodiazepiner och opioider förbehållas patienter för vilka alternativa behandlingsmöjligheter inte är möjliga. Patienterna ska följas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering.

Pediatrisk population

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

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (≥ 65 år)

Försiktighet ska iakttas hos äldre patienter på grund av risken för fall och följaktligen frakturer, framför allt när de stiger upp på natten. Äldre ska ges en reducerad dos (se avsnitt 4.2).

Högriskpatienter

Diazepam rekommenderas inte för primär behandling av psykotiska sjukdomstillstånd.

Diazepam skall inte användas vid tillstånd av fobi eller tvångstankar, och skall inte användas som enda behandling vid depression, eller oro associerad med depression, på grund av risken för att självmord kan utlösas hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.8). Diazepam skall användas med yttersta försiktighet till patienter med tidigare alkohol- eller läkemedelsmissbruk.

Liksom för andra bensodiazepiner skall yttersta försiktighet iakttas vid förskrivning av diazepam till patienter med personlighetsstörningar. De spärrar som släpper vid användning av bensodiazepiner kan visa sig utlösa självmord hos patienter som är deprimerade eller som visar aggressivt beteende mot sig själva och andra.

Diazepam är inte indicerat för behandling av patienter med allvarlig leverinsufficiens, eftersom det kan utlösa encefalopati (se avsnitt 4.3).

Diazepam skall användas med yttersta försiktighet till patienter med tidigare alkohol- eller läkemedelsmissbruk.

Patienter i chock får bara behandlas med diazepam när åtgärder samtidigt har vidtagits för att kompensera för volymbristen, så att ytterligare skadliga effekter på blodbanan kan undvikas. Kinetiken för diazepam kan påverkas av hypovolemi eftersom diazepam har en stor distributionsvolym och lipofila egenskaper.

Utveckling av tolerans

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

Utveckling av beroende

Behandling med bensodiazepiner kan leda till psykiskt och fysiskt beroende. Detta gäller inte bara för missbruk av särskilt höga doser, utan även för användning i det terapeutiska dosintervallet. Risken för beroende ökar med högre doser och långtidsbruk, och är större hos patienter som tidigare varit beroende av alkohol, droger eller läkemedel.

Långvarig användning ska undvikas om inte tvingande indikation föreligger och den terapeutiska nyttan noggrant avvägts mot risken för tolerans och beroende. Patienten måste utvärderas högst 4 veckor efter behandlingens början. I allmänhet bör behandlingen inte pågå längre än 8–12 veckor, inklusive nedtrappning. Medicinering utöver denna period bör inte ske utan att en ny bedömning av situationen genomförs.

När kroppen har utvecklat ett beroende uppträder abstinensbesvär när behandlingen plötsligt avbryts (se nedan).

Utsättningseffekter/Abstinenssymtom

Abstinenssymtom kan uppträda med bensodiazepiner efter normal användning av terapeutiska doser för bara korta perioder, och de kan uppträda som sömnstörningar, ökad drömmaktivitet, huvudvärk, muskelsmärta, extrem oro, spänningar, rastlöshet, svettning, skakningar, humörsvängningar, förvirring och irritation. I allvarliga fall kan följande symtom uppträda: förvirringstillstånd, överklighetskänslor, depersonifiering, domningar och stickningar i extremiteterna, överdriven känslighet för ljus, ljud och fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiska anfall. Detta skall beaktas när patienter behandlas i mer än några dagar.

Reboundfenomen i form av sömnlöshet och oro: ett övergående syndrom där symtom som föranledde bensodiazepinbehandling återkommer i en förstärkt form, kan inträffa vid utsättande av behandling. Det kan åtföljas av andra reaktioner, såsom humörförändringar,

ångest, sömnstörningar eller rastlöshet. Eftersom risken för utsättningsreaktioner eller reboundfenomen är större vid abrupt utsättning av behandlingen, rekommenderas att dosen stegvis minskas.

Det kan vara bra att informera patienten när behandlingen inleds att den kommer att ske under en begränsad tid, samt utförligt förklara hur doseringen gradvis kommer att minskas. Det är dessutom viktigt att patienten är medveten om att reboundfenomen kan förekomma för att minimera oron över sådana symtom om de uppträder under tiden medicinen sätts ut.

Vid användning av långverkande bensodiazepiner är det viktigt att varna för att byta till kortverkande bensodiazepiner eftersom detta kan ge abstinens.

Amnesi

Bensodiazepiner kan framkalla anterograd amnesi. Tillståndet uppträder oftast flera timmar efter intag av läkemedlet och för att minska risken för detta bör patienten försäkra sig om att ha möjlighet till 7-8 timmars ostörd sömn (se avsnitt 4.8).

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raserianfall, mardrömmar, hallucinationer, psykos, olämpligt beteende eller andra onormala beteendestörningar kan uppträda vid behandling med bensodiazepiner. Behandlingen bör då avbrytas. Sådana reaktioner förekommer oftare hos barn och äldre.

Öppenvårdsbehandling

Efter öppenvårdsbehandling (t.ex. mindre kirurgiska eller dentala ingrepp) ska patienten endast släppas hem i sällskap med en annan person (se avsnitt 4.7).

Information om hjälpämnen

Propylenglykol kan ge hudirritation.

Bensoesyra och natriumbensoat kan orsaka lokal irritation.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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. In vitro-studier har påvisat att hydroxyleringen huvudsakligen medieras av CYP3A4 medan båda isoenzymerna CYP3A4 och CYP2C19 är involverade i N-desmetyleringen. Dessa in vitro-observationer kunde bekräftas genom resultat från in vivo-studier med försökspersoner.

Samtidigt administrerade läkemedel med aktiva substanser som är hämmare eller inducerare av CYP3A4 och/eller CYP2C19 kan därför förändra farmakokinetiken för diazepam. Kända CYP3A4- eller CYP2C19-hämmare, såsom isoniazid, cimetidin, omeprazol, disulfiram, fluvoxamin, fluoxetin, orala preventivmedel och HIV-proteashämmare kan således leda till djup och långvarig sedering. Enzyminducerande läkemedel som rifampicin, johannesört (*hypericum perforatum*) och vissa antiepileptika kan orsaka minskade plasmakoncentrationer för diazepam.

Itrakonazol, ketokonazol och, i mindre utsträckning, flukonazol och vorikonazol är potenta hämmare av cytokrom P450 isoenzym CYP3A4 och kan öka plasmanivåerna av

bensodiazepiner. Effekterna av bensodiazepiner kan ökas och förlängas vid samtidig användning. En dosminskning av bensodiazepiner kan krävas.

Cimetidin och omeprazol har visat sig reducera clearance av bensodiazepiner och kan förstärka deras effekt, medan ämnen som är kända för att inducera metabolismen i levern t.ex. rifampicin kan öka clearance av bensodiazepiner.

Fenobarbital och fenytoin kan påskynda metabolismen av diazepam.

Fenytoinkoncentrationer kan antingen ökas, minskas eller förbli oförändrad vid samtidig administrering av diazepam.

Metabolismen av diazepam ökas av teofyllin och av rökning.

Farmakodynamiska interaktioner

En ömsesidig potentiering och effekter såsom förstärkt sedering, eller respiratorisk och kardiovaskulär depression kan inträffa om diazepam ges tillsammans med andra läkemedel som har CNS-depressiv effekt, t.ex.:

- antipsykotika
- anxiolytika
- sömnmedel, hypnotika, narkotiska analgetika (opioider), anestetika
- antiepileptika
- sederande antihistaminer
- antidepressiva

Narkotiska analgetika kan även förhöja euforin och öka risken för psykiskt beroende. Samtidig användning av bensodiazepiner och opioider kan leda till djup sedering, andningsdepression, koma och dödsfall (se avsnitt 4.4).

Den sederande effekten kan förstärkas när läkemedlet används i kombination med alkohol, vilket påverkar förmågan att köra bil och använda maskiner. Intag av alkohol rekommenderas därför inte (se avsnitten 4.4, 4.7 och 4.9).

Samtidig administrering av buprenorfin (en potent analgetikum) kan leda till andningsstillestånd och cirkulationskollaps.

Samtidig användning av bensodiazepiner och natriumoxybat ska undvikas pga den möjliga ökade risken för andningsdepression.

Diazepam kan hämma den terapeutiska effekten av levodopa.

Samtidig administrering av muskelavslappande medel kan förstärka den muskelavslappande effekten, särskilt hos äldre patienter och vid högre doser (risk för fall!).

Övrigt

På grund av den långsamma elimineringen av diazepam, måste möjliga interaktioner förväntas även efter avslutad behandling med diazepam.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör uppmanas att konsultera läkare för att avsluta behandlingen, om de planerar graviditet eller misstänker att de är gravida.

Graviditet

Klinisk erfarenhet av behandling vid graviditet saknas. Diazepam bör inte användas, särskilt under den första och tredje trimestern, om inte fördelarna bedöms uppväga riskerna.

Risken för kongenitala abnormaliteter är liten efter intag av terapeutiska doser av bensodiazepiner, även om några epidemiologiska studier har påvisat en ökad risk för kluven gom. Det finns fallbeskrivningar med kongenitala abnormaliteter, mental retardation och neonatal nystagmus med prenatalt exponerade barn som följd av överdos och intoxication med bensodiazepiner.

När höga doser eller upprepade låga doser av diazepam ges av kliniskt betingade skäl i slutskedet av graviditeten eller under värkarbetet bör risken för hypotermi, hypotoni, måttlig respiratorisk depression, oregelbunden hjärtrytm hos fostret eller dålig sugförmåga (floppy infant syndrome) hos den nyfödde beaktas. Dessa biverkningar beror på den farmakologiska effekten av diazepam.

Spädbarn vars mödrar använt bensodiazepiner kontinuerligt under den senare delen av graviditeten, kan även ha utvecklat ett fysiskt beroende och därmed löpa viss risk att utveckla utsättningsreaktioner (t.ex. hyperaktivitet, irritabilitet) under den postnatala perioden.

Amning

Diazepam utsöndras med modersmjölken och bör därför inte användas under amningen. Diazepam metaboliseras betydligt långsammare hos nyfödda än hos barn eller vuxna. Av denna anledning, om diazepambehandling är nödvändig, bör amning avslutas för att undvika oönskade effekter hos det ammande barn.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sedering, amnesi, nedsatt koncentration och försämrad muskelfunktion kan negativt påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Om sömndurationen är otillräcklig ökar risken för försämrad uppmärksamhet. Patienter som behandlats med Diazepin Desitin bör inte köra bil eller använda maskiner under minst 24 timmar efter sista dosen.

4.8 Biverkningar

Dåsighet, bedövade känslor, minskad vakenhet, förvirring, trötthet, huvudvärk, yrsel, muskelsvaghet, ataxi eller dubbelseende. Dessa fenomen uppträder huvudsakligen i början av behandlingen och försvinner vanligen med upprepad administrering. Andra biverkningar som gastrointestinala störningar, förändringar i libido eller hudreaktioner har rapporterats ibland. Äldre och försvagade patienter är särskilt utsatta för biverkningar och kan behöva lägre doser.

Biverkningarna listas nedan enligt MedDRA-klassificering av organsystem (SOC) och frekvens:

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)

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Bloddyskrasier inkluderande trombocytopeni

Metabolism och nutrition

Sällsynta: Ökad aptit

Psykiska störningar

Vanliga: Minskad vakenhet, bedövade känslor, förvirring, anterograd amnesi som kan associeras med olämpligt beteende, paradoxala reaktioner*

Mindre vanliga: Försämrad koncentration

Sällsynta: Förlust av libido, ökad libido

Hos disponerade patienter kan en obemärkt depression bli tydlig.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Önskad stark sedering, dåsigheit, huvudvärk, yrsel (med risk för fall hos äldre), ataxi, dysartri inklusive sluddrande tal, tremor

Ögon

Vanliga: Dubbelseende

Sällsynta: Andra synstörningar, inklusive dimsyn och nystagmus

Öron och balansorgan

Ingen känd

frekvens: Yrsel

Hjärtat

Sällsynta: Bradykardi, hjärtsvikt, inklusive hjärtstillestånd

Blodkärl

Sällsynta: Hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: Laryngospasm, respiratorisk depression, inklusive apné och andningsstillestånd

Magtarmkanalen

Sällsynta: Illamående, kräkningar, smärta i epigastriet, förstoppning, diarré, muntorrhet

Ingen känd

frekvens: Ökad salivproduktion

Lever och gallvägar

Sällsynta: Kolestatisk gulsot, hepatocellulär gulsot

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: Allergiska hudreaktioner inkluderande klåda, urtikaria och angioödem

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Muskelspasmen, muskelsvaghet

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Urinretention, inkontinens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: Menstruella störningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Trötthet

Sällsynta: Bröstsmärta, dagen-efter-effekter**

Ingen känd

frekvens: Risk för fall

Undersökningar

Sällsynta: Förändringar i leverparametrar (höjning av ALT, AST, alkaliskt fosfatase)

Beroende

Behandling med diazepam kan, även vid terapeutiska doser, leda till utveckling av ett fysiskt beroende där avslutande av behandlingen kan resultera i utsättningsreaktioner eller reboundfenomen (se avsnitt 4.4). Psykiskt beroende kan uppstå. Missbruk av bensodiazepiner har rapporterats.

* Paradoxala reaktioner (akut excitation, självmordstendenser, rastlöshet, agitation, irritation, instabilitet, oro, aggressivitet, vredesutbrott, spänning, vanföreställning, mardrömmar, sömnlöshet, psykoser, hallucinationer, fientlighet, olämpligt beteende) har inträffat med bensodiazepiner. Dessa är mer troliga hos barn och äldre. Om dessa biverkningar uppträder bör läkemedlet sättas ut.

** På morgonen efter kvällsadministrering kan dagen-efter-effekter (brist på koncentration och kvarstående trötthet) och dagtidssedation påverka reaktionsförmågan.

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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Effekter av överdosering är allvarligare när läkemedlet används tillsammans med centralt verkande medel, särskilt alkohol.

Symtom på överdosering

Överdosering yttrar sig vanligen genom olika grad av medvetandesänkning, alltifrån dåsighet till koma. Symtom vid mildare fall av överdosering inkluderar dåsighet, somnolens, dysartri,

mental förvirring, nystagmus och letargi. Vid allvarligare fall av överdosering kan symtomen inkludera ataxi, areflexi, apné, hypotoni, hypotension, kardiorespiratorisk depression, i sällsynta fall koma, och i mycket sällsynta fall död. Den andningsdepressiva effekten av bensodiazepiner ökar redan existerande andningsstörningar hos patienter med respiratorisk sjukdom. Vid allvarlig intoxikation kan en depression av vitala funktioner uppträda, särskilt i andningscentrum (cyanos, andningsstillestånd, hjärtstillestånd; övervakning i en intensivvårdsavdelning krävs!). När läkemedelsnivåer faller kan kraftig agitation, sömnlöshet och eventuellt större kramper utvecklas.

Hantering av överdosering

Vid alla fall av överdosering med läkemedel bör hänsyn tas till att flera läkemedel kan ha tagits samtidigt.

Behandlingen är symtomatisk. Andning, hjärtfrekvens, blodtryck och kroppstemperatur skall övervakas och understödjande åtgärder skall vidtas för att upprätthålla kardiovaskulär och respiratorisk funktion.

Symtomatisk behandling av kardiorespiratoriska och centrala nervsystemet kan vara särskilt nödvändigt. Hypotension kan behandlas med sympatomimetika. Om andningsinsufficiens uppträder, vilket också kan vara resultatet av minskad perifer muskelton, är assisterad andning nödvändigt.

Efter överdosering med enbart diazepam är det osannolikt att forcerad diures och dialysåtgärder är mycket effektiva på grund av diazepams höga plasmaproteinbindning och stora fördelningsvolym.

För att upphäva bensodiazepiners centraldämpande effekter finns om så krävs den specifika bensodiazepinantagonisten flumazenil. Patienten måste i så fall kontrolleras noggrant eftersom flumazenil inte bara antagoniserar den sederande verkan utan till exempel även den antikonvulsiva och den anxiolytiska verkan. På grund av den korta halveringstiden på ca 1 timme måste patienten stå under fortsatt observation efter det att verkan av flumazenil har avtagit. Flumazenil är kontraindicerat vid samtidig användning av läkemedel som sänker anfallströskeln (t.ex. tricykliska antidepressiva). Se produktresumén för flumazenil för ytterligare information om korrekt användning.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Anxiolytika, ATC-kod: N05BA01

Diazepam är en anxiolytisk substans från klassen 1,4-bensodiazepiner med uttalad förmåga att reducera spänning, upprördhet och oro. Diazepam har även sedativa, hypnotiska, muskelrelaxerande och antikonvulsiva effekter. Diazepam används vid korttidsbehandling av oro och spänningstillstånd, som lugnande medel och vid premedicinering, för kontroll av muskelspasm och vid behandling av symptom på alkoholabstinens.

Diazepam binder till specifika receptorer i det centrala nervsystemet och vissa perifera organ. Bensodiazepinreceptorer i CNS finns i nära anslutning till receptorer för den inhibitoriska

transmittor-substansen GABA. Efter bindning till bensodiazepinreceptorn förstärker diazepam den inhibitoriska effekten av den GABA-erga transmissionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter rektal tillförsel av lösningen absorberas diazepam snabbt och nästan fullständigt från rektum.

Absorptionen av diazepam är snabb efter rektal administrering. $T_{\max}$ efter rektal administrering motsvarar ungefär $T_{\max}$ efter en intravenös dos, men $C_{\max}$ blir lägre efter rektal administrering. Hos vuxna nås maximal plasmakoncentration omkring 10 - 30 minuter (ca 150 - 400 ng/ml) efter administrering av 10 mg diazepam som lösning.

Distribution

Diazepam har hög proteinbindningsgrad (95 - 99 %). Distributionsvolymen varierar mellan 0,95 och 2 l/kg kroppsvikt beroende på ålder. Diazepam är lipofil och tränger snabbt in i cerebrospinalvätskan. Diazepam och dess huvudmetabolit, N-desmetyldiazepam, passerar placentan och utsöndras i bröstmjölks.

Metabolism, eliminering

Diazepam metaboliseras huvudsakligen i levern. Dess metaboliter, N-desmetyldiazepam (nordiazepam), temazepam och oxazepam, som uppträder i urinen som glukuronider, är också farmakologiskt aktiva substanser. Endast 20 % av metaboliterna detekteras i urinen under de första 72 timmarna.

Diazepam har en bifasisk elimination med en initialt snabb distributionsfas följt av en förlängd terminal eliminationsfas på 1 - 2 dagar. För de aktiva metaboliterna N-desmetyldiazepam, temazepam och oxazepam är halveringstiderna 30 - 100 timmar, 10 - 20 timmar, respektive 5 - 15 timmar.

Utsöndringen sker huvudsakligen via njurarna men delvis också med gallan. Den är beroende av ålder såväl som lever- och njurfunktion.

Metabolism och elimination är märkbart långsammare hos nyfödda jämfört med barn och vuxna. Hos äldre är eliminationen förlängd med en faktor 2 till 4. Hos patienter med försämrad njurfunktion är eliminationen också förlängd. Hos patienter med leversjukdomar (levercirros, hepatit) är eliminationen förlängd med en faktor 2.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet på djur efter oral administrering har inte visat läkemedelsrelaterade effekter. Det finns inga långtidsstudier på djur för att undersöka den cancerogena potentialen hos diazepam. Flera undersökningar pekar på en svag mutagen potential vid doser högt över den terapeutiska dosen till människa.

Lokal tolerans har studerats efter enstaka och upprepade appliceringar i konjunktivalsäcken hos kaniner och i rektum på hundar. Endast svag irritation observerades. Det fanns inga systemiska förändringar.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol
Etanol (96 %)
Propylenglykol
Bensoesyra
Natriumbensoat
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning med 5 rektaltuber. Varje tub innehåller 2,5 ml lösning.

Tuberna är tillverkade av polyetylen med låg densitet.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jaeger 214
22335 Hamburg
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12951

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1996-09-27/2006-09-17

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-25