

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Diazepam Macure 5 mg/ml, injektionsvätska, emulsion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektionsvätska, emulsion innehåller 5 mg diazepam.

Varje ampull à 2 ml innehåller 10 mg diazepam

Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml innehåller 100 mg sojaolja, raffinerad

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, emulsion

En mjölkvit olja-i-vatten-emulsion med pH mellan 5,5 och 8,5 och osmolalitet på 380-420 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Diazepam Macure är indicerat för behandling av

- ångest
- krampanfall
- symtom på alkoholabstinens
- premedicinering inför kirurgiska eller diagnostiska ingrepp
- initiering av anestesi och vaken anestesi
- spasmer kopplade till stelkramp

Pediatriska patienter

Diazepam Macure är indicerat för behandling av

- krampanfall
- premedicinering inför kirurgiska eller diagnostiska ingrepp
- spasmer kopplade till stelkramp

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen ska följa lokala kliniska riktlinjer. Doseringen beror på patientens individuella reaktion, ålder och vikt samt sjukdomens typ och allvarlighetsgrad. Principen är att hålla dosen så låg som möjligt och behandlingens varaktighet så kort som möjligt. För engångsdoser motsvarar det angivna dosintervallet den högsta rekommenderade dosen.

Dosering

Vuxna

Ångest:

2 till 10 mg långsamt intravenöst (eller om intravenöst inte är möjligt, djupt intramuskulärt) upprepas vid behov

Kramper och epileptiska anfall:

10-20 mg långsamt intravenöst eller djupt intramuskulärt, kan upprepas.

Premedicinering inför kirurgiska eller diagnostiska ingrepp:

10-20 mg långsamt intravenöst eller djupt intramuskulärt

Initiering av anestesi och vaken anestesi:

10-20 mg långsamt intravenöst eller djupt intramuskulärt

Behandling av alkoholabstinens:

Dosen beror på ålder, vikt, kön, somatiskt tillstånd, berusningsgrad och nödsituation.

Allmänna doseringsriktlinjer: Initial dos om 5 till 20 mg, upprepa efter 2-4 timmar om nödvändigt eller 10 mg diazepam 3 till 4 gånger första dagen, därefter minska till 5 mg 3 till 4 gånger dagligen.

Spasmer kopplade till stelkramp:

Den vanliga initiala dosen är 5 till 10 mg långsamt intravenöst, upprepas vid behov. Ofta krävs mycket högre doser.

Pediatriska patienter:

Kramper och epileptiska anfall:

0,2-0,3 mg/kg långsamt intravenöst eller djupt intramuskulärt, kan upprepas en gång

Premedicinering inför kirurgiska eller diagnostiska ingrepp:

0,1-0,2 mg/kg långsamt intravenöst titreras efter patientrespons

Spasmer kopplade till stelkramp:

Den vanliga initiala dosen är 5 till 10 mg långsamt intravenöst, upprepas vid behov. Ofta krävs mycket högre doser.

Behandlingslängd

Behandlingens varaktighet ska vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.4). Patienten ska utvärderas på nytt efter högst 4 veckor och därefter regelbundet för att bedöma behovet av fortsatt behandling, i synnerhet om patienten är symtomfri. Behandlingen ska generellt inte vara längre än 2-4 veckor, inklusive nedtrappningsfasen.

I vissa fall kan det vara nödvändigt att förlänga behandlingen utöver den längsta rekommenderade behandlingstiden. Om så är fallet ska detta inte göras utan omvärdering av läkare med särskild kännedom om patientens tillstånd.

Utsättning

Behandling ska alltid sättas ut gradvis. Patienter som har tagit bensodiazepiner under en längre tid kan kräva dosreducering under en längre tid (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer:

Individer i följande patientgrupper ska övervakas regelbundet i början av behandlingen. Övervakning 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.

Äldre:

Distribution, eliminering och clearance är förändrad hos äldre och leder till en förlängd halveringstid. Dosen ska därför reduceras till 50 % av den normala rekommenderade dosen för vuxna och därefter justeras långsamt efter patientens respons. Dessa patienter ska kontrolleras regelbundet vid behandlingsstart för att minimera dosen och/eller administreringsfrekvensen för att förhindra överdosering på grund av ackumulering.

Nedsatt njurfunktion:

Ingen dosjustering är vanligtvis nödvändig. Försiktighet ska dock iakttas vid behandling med diazepam hos patienter med nedsatt njurfunktion.

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).

Övervikt:

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 överviktiga 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. Halveringstiden i plasma för diazepam var förlängd till 82 timmar hos överviktiga testpersoner. Den förändrade farmakokinetiken vid långvarig behandling av överviktiga patienter beror sannolikt på den ökade 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.

Administreringssätt

Diazepam Macure kan administreras genom långsam intravenös injektion (1 ml per minut) eller genom djup intramuskulär injektion.

Diazepam Macure ska dras upp i sprutan omedelbart före injektion.

4.3 Kontraindikationer

Diazepam Macure är kontraindicerat för patienter med:

- Överkänslighet mot bensodiazepiner, jordnötter, sojaolja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Myastenia gravis
- Sömnapné syndrom
- Svår leverinsufficiens
- Akut andningsdepression

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig användning av alkohol/CNS-dämpande läkemedel

Samtidig användning av diazepam med alkohol och/eller läkemedel med dämpande effekt på centrala nervsystemet (CNS) ska undvikas. Samtidig användning kan öka de kliniska effekterna av diazepam vilket kan leda till djup sedering, klinisk relevant respiratorisk och/eller kardiovaskulär hämning (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av klorazepam

Samtidig användning av diazepam och klorazepam ska undvikas. Samtidig användning kan leda till allvarlig hypotoni, nedsatt andningsfunktion, medvetslöshet och potentiellt dödligt andnings- och/eller hjärtstillestånd (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 lugnande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom diazepam med opioider, förbehållas patienter för vilka alternativa behandlingsmöjligheter inte är möjliga. Om ett beslut fattas att förskriva diazepam samtidigt med opioider ska lägsta effektiva dos användas, och behandlingens längden ska vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta sammanhang rekommenderas starkt att informera patienterna och deras vårdgivare, om sådan finns, att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Alkoholism eller drogmissbruk i anamnesen

Diazepam 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 utvecklas.

Beroende

Behandling med diazepam kan leda till psykiskt eller fysiskt beroende. Risken ökar med höga doser och långvarig behandling. Risken är även större för patienter som tidigare har lidit av alkohol- eller drogmissbruk och personer med uttalade personlighetsstörningar. Det är viktigt att sådana patienter kontrolleras regelbundet. Upprepade förskrivningar ska undvikas och behandlingen ska sättas ut gradvis.

Utsättning

När ett fysiskt beroende har utvecklats kan plötsligt avbrytande av behandlingen medföra utsättningssymtom. Utsättning ska ske gradvis för att minska risken för utsättningssymtom. Dessa symtom kan uppträda i form av huvudvärk, muskelsmärta, svår ångest, spänningar, rastlöshet, förvirring och irritation. Vid svåra fall kan följande symtom uppstå: överkänslighetskänsla, självfrämmandekänsla, hyperakusi, domningar och krypningar i extremiteter, överkänslighet för ljus, ljud 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 humörsvängningar, 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.

Behandlingslängd

Det kan vara bra att informera patienten vid behandlingsstart att behandlingen kommer att ha begränsad varaktighet och förklara exakt hur dosen gradvis kommer att minskas. Det är dessutom viktigt att patienten är medveten om möjligheten för reboundfenomen, och därmed minska oron för sådana symtom om de skulle uppstå under utsättningsfasen.

Amnesi

Anterograd amnesi kan uppstå även vid användning av bensodiazepiner inom det normala doseringsintervallet, även om detta vanligen inträffar vid högre doser. Tillståndet inträffar ofta flera timmar efter att patienten tagit läkemedlet. 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

Pediatrisk population

Bensodiazepiner bör inte ges till barn utan noggrann bedömning av deras behov. Behandlingens varaktighet bör vara kortast möjliga. Säkerheten och effekten av diazepam hos barn under 6 månader har inte fastställts.

Äldre

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.

Patienter med respiratorisk insufficiens

En lägre dos rekommenderas även för patienter med kronisk respiratorisk insufficiens på grund av risken för nedsatt andningsfunktion. Mycket långsam intravenös injektion rekommenderas på grund av risken för andningsdepression.

Nedsatt leverfunktion

Benzodiazepiner är inte indicerade för behandling av patienter med allvarlig nedsatt leverfunktion på grund av risken för hepatisk encefalopati (se avsnitt 4.3). Dosen kan behöva minskas för patienter med kroniskt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

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

Bensodiazepiner rekommenderas inte för primär behandling av psykossjukdom.

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.

Hjälpämnen:

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Sojaolja

Diazepam Macure innehåller sojaolja. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du 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 iaktas kring läkemedlets farmakologi, särskilt med substanser vars effekt kan förstärka eller förstärkas av

diazepam, såsom neuroleptika, anxiolytika/lugnande medel, sömnmedel, antidepressiva, kramplösande, lugnande antihistaminer, antipsykotika, anestetika för narkos och analgetika. Sådan samtidig användning kan förstärka den lugnande effekten och leda till hämning av respiratoriska och kardiovaskulära funktioner. Samtidig användning av narkotiska analgetika kan leda till psykiskt beroende på grund av att känslan av eufori kan förstärkas.

Samtidig användning rekommenderas inte.

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).

Fenobarbital

Mekanism: Additiv CNS-dämpande effekt.

Verkan: Ökad risk för sedativa effekter samt nedsatt andningsfunktion (se avsnitt 4.4).

Klozapin

Mekanism: Farmakodynamisk synergism.

Verkan: Allvarlig hypotension, andningsdepression, medvetlöshet och andnings- och/eller hjärtstillestånd med potentiellt dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom diazepam med 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).

Särskild försiktighet ska vidtas vid samtidig användning

Teofyllin

Mekanism: En föreslagen mekanism är kompetitiv bindning av teofyllin till adenosinreceptorerna i hjärnan.

Verkan: Antagonistiska effekter på de farmakodynamiska effekterna av diazepam, t.ex. minskning av de lugnande och psykomotoriska effekterna.

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.

Diazepam har rapporterats bli undanträngd från proteinbindande platser av natriumvalproat (ökade serumnivåer: ökad risk för dåsighet).

Samtidig användning rekommenderas inte

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.

Antivirala läkemedel (atazanavir, ritonavir, delavirdin, efavirenz, indinavir, nelfinavir, sakinavir)

Mekanism: Antivirala läkemedel kan hämma diazepamets metabolism via CYP3A4.

Verkan: Ökad risk för sederig samt andningsdepression. Samtidig användning ska 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 gånger 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 timmar till 61 timmar.

Verkan: Ökad risk för biverkningar och toxicitet av bensodiazepin. Samtidig behandling 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 % högre 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

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.

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.

Esomeprazol och omeprazol

Mekanism: Esomeprazol och omeprazol hämmar diazepam's metabolism via CYP2C19. Samtidig administrering med esomeprazol ger en utökad halveringstid och cirka 80 % högre plasmakoncentrationer (AUC) av diazepam.

Omeprazol förlänger elimineringshalveringstiden av diazepam och ökar plasmakoncentrationerna (AUC) av diazepam med 10 % respektive 35 % hos personer med långsam respektive snabb metabolism.

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

Isoniazid

Mekanism: Isoniazid hämmar diazepam's metabolism via CYP2C19 och CYP3A4. Samtidig administrering av 90 mg isoniazid två gånger per dag under tre dagar gav en förlängd elimineringshalveringstid 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 friska försökspersoner som fick 200 mg itraconazol 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 diazepam's metabolism via bland annat CYP2C19, vilket leder till ökad plasmakoncentration och minskad clearance av diazepam.

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 diazepam's N-desmetylmeterboliter går långsammare, vilket kan ge uttalade sedativa effekter.

Verkan: Ökad risk för CNS-hämning, såsom sedering.

Orala preventivmedel

Mekanism – effekt på diazepam: Hämmar diazepam's oxidativa metabolism med potentiellt ökande effekt.

Mekanism – 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} ökar 1,5 gånger och AUC 3,2 gånger.

Verkan: Eventuellt ökad effekt av diazepam.

Övrigt

Levodopa

Mekanism: Okänd.

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

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

Fertila kvinnor

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

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av diazepam hos 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 gomsplatt, vilket även har observerats i djurstudier. Det finns fallrapporter om missbildningar och mental retardation hos barn som prenatalt exponerats för en överdos eller intoxication med bensodiazepiner. Vidare har CNS-defekter och funktionella nedsättningar observerats hos djurens avkomma.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Diazepam bör endast användas hos gravida kvinnor om tvingande medicinska skäl föreligger och då med lägsta möjliga dos och kortast möjliga behandlingstid. Om tvingande medicinska skäl gör att diazepam administreras under graviditetens sista trimester, eller i höga doser vid tiden för förlossning, kan effekter förväntas hos det nyfödda barnet som hypotermi, muskelhypotoni ("Floppy Infant Syndrome"), oregelbunden hjärtrytm, svårigheter att suga 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.

Amning

Diazepam utsöndras i bröstmjolk. Diazepam 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 har signifikant effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Detta beror vanligen på försämrad motorik, darrningar, somnolens 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, 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 luftrören har rapporterats, särskilt hos barn.

Amnesi

Anterograd amnesi kan inträffa vid höga terapeutiska doser och 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.

Respiratorisk depression

Respiratorisk depression kan utvecklas efter användning av diazepam. Patienter i riskzonen är patienter med respiratorisk depression och sömnapné syndrom i anamnesen (se avsnitt 4.3).

Paradoxala reaktioner

Paradoxala reaktioner på administrering av benzodiazepiner karaktäriseras av ökad pratsamhet, känslomässig frigörelse, upphetsning, överdrivna rörelser och till och med fientlighet och ilska. Några av de predisponerande faktorerna inkluderar låg och hög ålder, genetisk predisposition, alkoholism och psykiatriska sjukdomar och/eller personlighetsstörningar. Barn och äldre patienter kan vara mer predisponerade än andra patienter att utveckla paradoxala reaktioner med benzodiazepiner.

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)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni.
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaxi.
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Förvirring.
	Sällsynta	Psykiatriska och paradoxala reaktioner som upphetsning, rastlöshet, irritabilitet, aggressivitet, inbillningar, raseriutbrott, hallucinationer, psykos, minnesförlust, mardrömmar, opassande beteende och andra negativa beteendeeffekter. ¹ Känslomässig tomhetskänsla, minskad vakenhet och depression. ²
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Letargi.
	Vanliga	Ataxi, försämrad motorik, dartringar.
	Mindre vanliga	Anterograd amnesi. ³ Koncentrationssvårigheter, balansstörningar, yrsel, huvudvärk, sluddrande 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.
	Mindre vanliga	Respiratorisk depression.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Andningsstillestånd, ökad mängd slem i luftrören.
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 (alaninaminotransferas), ASAT (aspartataminotransferas), alkaliskt fosfat).
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 och provtagningar	Mycket sällsynta	Förhöjda transaminaser.

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

² Tidigare konstaterad depression kan visa sig vid användning av bensodiazepin.

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

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

Generellt observeras en försumbar till måttlig blodtryckssänkning hos både patienter med normal hjärtfunktion och patienter med ischemisk hjärtfunktion vid intravenös injektion. Hypovolemiska patienter är de mest känsliga. Vid doser liknande kraftig sedering (>0,2 mg/kg), minskar PO₂ (partialtryck av syre) kort efter injektion.

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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: 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 sluddrigt tal, mental förvirring och slöhet. I allvarligare fall kan symtomen omfatta ataxi, dysartri, hypotension och muskelhypotoni. 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

Behandlingen är symtomatisk och understödande. 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 flumazenils korta halveringstid kan symtom på intoxikation med bensodiazepiner återkomma efter en kort tidsperiod. Det är därför viktigt att patientens kliniska status hela tiden kontrolleras. Behandling med flumazenil kan vara användbar för vissa patientgrupper, 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: Ängstdämpande, bensodiazepinderivat.
ATC-kod: N 05 BA 01.

Verkningsmekanism

Diazepam är en agonist som binder till specifika bensodiazepinreceptorer i hjärnan och därigenom ökar den normala transmissionen av signalsubstansen GABA. GABA hämmar transmissionen av viktiga signalsubstanter vilket ger en neuronal hämning. Den muskelavslappnande effekten medieras via spinala synaptiska reflexer.

Farmakodynamisk effekt

Diazepam är ett anxiolytikum som verkar genom att dämpa ångestsymtom, rastlöshet och spändhet. Diazepam har också en sedativ och muskelavslappnande effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Maximal plasmakoncentration uppnås 0,5-1 timme efter intramuskulär administrering av diazepam. Efter intravenös administrering på 10 mg diazepam uppnås en maximal plasmakoncentration på cirka 600 ng/ml efter några minuter. Ytterligare distribution ger en synbar minskning av plasmakoncentrationen som varar 2-4 timmar. Proteinbindning: 96-98 %. Distributionsvolym: 1,11 till 2,64 l/kg. Diazepam är fettlöslig med god vävnadspenetration och korsar blod-hjärnbarriären.

Eliminering

Metabolism:

Diazepam metaboliseras i huvudsak i levern genom hydroxylering och glukuronidering.

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

Halveringstid: Vuxna: 20-50 timmar, äldre: 70-100 timmar. Barn: för tidigt födda 40-110 timmar; nyfödda fullgångna cirka 30 timmar; upp till 1 år cirka 10 timmar; över 1 år cirka 20 timmar.

Eliminering:

Diazepam utsöndras till största delen i urinen som metaboliter och cirka 10 % utsöndras med faeces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa som inte redan anges i andra avsnitt av produktresumén.

Nedsatt fertilitet:

Reproduktionsstudier på råttor visade en minskning i postnatal överlevnad hos avkomman.

Teratogenicitet:

Exponering för diazepam under första trimestern ger en ökad risk för gomspalt hos möss och CNS-abnormaliteter och permanenta beteendestörningar hos råttors avkomma.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sojaolja, raffinerad

Triglycerider, medellångkedjiga

Glycerol

Äggfosfolipider för injektion

Natriumoleat

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Inkompatibiliteter kan uppstå med andra intravenösa lösningar. Diazepam Macure ska endast användas genom infusion med de lösningar som visats vara kompatibla. Dessutom kan adsorption förekomma på infusionsutrustning av plast.

6.3 Hållbarhet

2 år

Läkemedlet ska användas omedelbart efter första öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara ampullen i ytterförpackningen för att skydda den från ljus.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger som innehåller 10 färglösa glasampuller à 2 ml vardera.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Om en kontinuerlig infusion krävs kan Diazepam Macure tillsättas till en glukoslösning 50mg/ml (5 %) eller 100mg/ml (10 %) för att uppnå en slutlig diazepamkoncentration inom intervallet 0,08-0,20 mg/ml (d.v.s. 4-10 ml Diazepam Macure per 250 ml glukoslösning). Minsta infusionshastighet ska vara 4 ml/h. En glukoslösning som innehåller tillsatt Diazepam Macure ska användas inom 6 timmar från blandningstillfället när lösningen förvaras i en glasflaska. Förvaring i plastbehållare rekommenderas inte. Diazepam Macure kan blandas i alla proportioner med Lipofundin MCT/LCT 10 % eller 20 %.

Diazepam Macure ska endast användas via infusion med lösningar som har visats vara kompatibla. I likhet med andra diazepaminjektioner kan diazepamabsorption, inklusive adsorption och absorption till infusionsutrustning av plast, i synnerhet PVC eller PU, uppstå. Denna adsorption uppstår i mindre grad med Diazepam Macure än med vattenhaltiga diazepaminjektionsberedningar vid blandning med glukoslösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67320

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-06-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-10