

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Stesolid Novum 5 mg/ml injektioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Diatsepaami 5 mg/ml

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
soijaöljy

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, emulsio

Valmisteen kuvaus:
Maitomainen, valkoinen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Esilääkitys ennen leikkaustoimenpiteitä ja endoskoppioita, akuutit kiihtymystilat, *status epilepticus*, tetanus sekä levottomuus, ahdistuneisuus ja jännitystilat, kun halutaan saada aikaan nopea vaikutus tai kun oraalinen annostelu ei ole mahdollinen tai aineen imeytyminen suolistosta on häiriintynyt.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Stesolid Novum on valmis injisoitavaksi ja se voidaan antaa sekä laskimoon että lihakseen (myös pieniin perifeerisiin laskimoihin).

1 ampulli á 2 ml (10 mg diatsepaamia) laskimoon tai lihakseen 1 - 4 kertaa päivässä.

Esilääkitys: 0,1 - 0,2 mg diatsepaamia/kg laskimoon. 0,2 mg diatsepaamia/kg lihakseen.

Status epilepticus: Alkuhoitona 1-2 ampullia (10 - 20 mg diatsepaamia) laskimoon ja tämän jälkeen lähitunteina 2 ampullia (20 mg diatsepaamia) tarvittaessa.

Vanhoilla ja heikoilla potilailla kliininen teho saavutetaan usein pienemmillä annoksilla. Lasten annos on 0,1 - 0,2 mg/kg laskimoon. Jos i.v.-anto tuottaa ongelmia voidaan käyttää Stesolid-rektioleja. Stesolid Novum voidaan sekoittaa Intralipid[®]iin kaikissa suhteissa jatkuvaa infuusiota varten ilman sakkautumisen vaaraa. Stesolid Novum voidaan injisoida siirtoletkun kautta myös isotonisen keittosuolainfuusion tai 5,5 - 30 %:sen glukoosi-infuusion aikana, mutta sitä ei pidä sekoittaa muihin infuusionesteisiin kuin Intralipid[®]iin.

Hoidon kesto

Annostus ja hoidon kesto ovat yksilölliset. Potilaalle määrätään pienin tehokas annos mahdollisimman lyhyeksi ajaksi. Pitkäaikaista käyttöä ei suositella. Stesolid Novum on tarkoitettu akuuttitilanteisiin, joissa nopea, ahdistusta lievittävä tai rauhoittava vaikutus on toivottu eivätkä peroraaliset valmistemuodot sovellu käytettäväksi. Hoitoa ei missään indikaatiossa saa jatkaa yli akuuttivaiheen tarpeen ennen kuin hoidon jatkamisen tarve on arvioitu, eikä lääkityksen kesto saa ylittää 8 - 12 viikkoa. Hoidon aloituksen, seurannan ja lopetuksen pitää mahdollisuuksien mukaan tapahtua saman lääkärin valvonnassa. Katso kohta 4.4.

Hoidon asteittainen lopettaminen

Tämä lääkitys on aina lopetettava asteittain. Potilaat, jotka ovat käyttäneet bentsodiatsepiineja pidemmän aikaa, saattavat tarvita tavallista pidemmän lopettamisjakson.

Erityisryhmät

Seuraaviin potilasryhmiin kuuluvia henkilöitä on aina seurattava säännöllisesti hoidon alusta alkaen. Hoidon seuraaminen on tärkeää, jotta pystytään valitsemaan pienin mahdollinen annostus tai pisin mahdollinen antotiheys, ja siten estämään kumulaatiosta johtuvaa yliannostusta esimerkiksi lapsilla ja nuorilla, iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Iäkkäät potilaat

Jakautuminen, eliminaatio ja puhdistuma muuttuvat ikääntyessä, mikä iäkkäillä potilailla johtaa diatsepaamin puoliintumisajan pidentymiseen. Sopiva annos iäkkäälle potilaalle on tavallisesti puolet normaalista suositusannoksesta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole yleensä tarpeen. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, jos diatsepaamia määrätään munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Annosta on pienennettävä hoidettaessa potilaita, joilla on maksakirroosi tai maksan vajaatoiminta. Hepaattisen enkefalopatiariskin vuoksi diatsepaamia ei saa määrätä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Injisoidaan laskimoon (myös pieniin perifeerisiin laskimoihin) tai lihakseen.

4.3. Vasta-aiheet

Stesolid Novum -valmisteen käyttö on vasta-aiheista alla olevissa tilanteissa/sairauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Stesolid Novum sisältää sojaöljyä. Jos potilas on allerginen maapähkinälle tai soijalle, hänen ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.
- *myasthenia gravis*
- uniapnea
- vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta
- vaikea-asteinen hengitysvajaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Intravenoosi-injektio on annettava hyvin hitaasti, ettei hengitys lamaantuisi.

Alkoholin ja keskushermoston toimintaa lamaavien lääkkeiden samanaikainen käyttö

Diatsepaamin ja alkoholin tai keskushermoston toimintaa lamaavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä samanaikainen käyttö voi voimistaa diatsepaamin vaikutuksia ja saattaa aiheuttaa vaikeasteista sedaatiota sekä kliinisesti merkittävää hengityslamaa ja kardiovaskulaaritoimintojen lamaantumista (ks. kohta 4.5).

Opioidien samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Diatsepaamin ja opioidien samanaikainen käyttö voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Em. riskien vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten aineiden, samanaikaista määräämistä opioidien kanssa on harkittava ainoastaan potilaille, joiden hoidossa ei ole olemassa muita sopivia vaihtoehtoja. Jos päädytään määräämään diatsepaamia käytettäväksi yhdessä opioidien kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja lyhyintä mahdollista hoitoaikaa (ks. myös yleiset annossuosittukset kohdassa 4.2).

Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti hengityslamaan ja sedaatioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta. Tällaisessa yhteiskäytössä suositellaan myös ehdottomasti kertomaan sekä potilaille että heidän hoitajilleen/läheisilleen siitä, että heidän tulee seurata tilannetta em. oireiden varalta (ks. kohta 4.5).

Alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttö

Diatsepaamin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaan tiedetään joskus väärinkäyttäneen alkoholia tai lääkkeitä.

Toleranssi

Muutamia viikkoja jatkunut säännöllinen käyttö voi johtaa bentsodiatsepiinien hypnoottisten vaikutusten heikkenemiseen.

Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien käyttö voi johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen. Ahdistuneisuuden lääkehoidon on aina oltava liitännäishoitoa. Hoidon aloituksen, seurannan ja lopetuksen pitää mahdollisuuksien mukaan tapahtua saman lääkärin valvonnassa.

Riippuvuusriski kasvaa annoksen kasvaessa ja hoidon keston pidentyessä ja se on erityisen suuri potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä tai joilla on huomattavia persoonallisuushäiriöitä. Tällaisten potilaiden säännöllinen seuranta on tärkeää. Lääkemääräysten rutiinomaista uusimista on vältettävä, ja hoito on lopetettava asteittain.

Vieroitusoireet

Jos potilaalle on kehittynyt fyysinen riippuvuus, tulee hoidon äkillinen lopettaminen johtamaan vieroitusoireisiin. Tällaisia oireita voivat olla esim. päänsärky, lihaskipu, äärimmäinen ahdistuneisuus, kireys, levottomuus, sekavuus ja ärtyneisyys. Vaikeissa tapauksissa voi myös ilmetä esim. derealisaatiota, depersonalisaatiota, hyperakusaa, raajojen tunnottomuutta ja pistelyä, yliherkkyyttä valolle, äänelle ja kosketukselle, hallusinaatioita ja epileptisiä kohtauksia.

Rebound-unettomuus ja ahdistuneisuus

Hoidon lopettamisen yhteydessä bentsodiatsepiinihoitoon johtaneet oireet voivat ohimenevästi uusiutua entistä voimakkaampina. Tähän reaktioon voi myös liittyä muita oireita, kuten mielialan muutoksia, ahdistusta, unihäiriöitä ja levottomuutta. Koska vieroitusoireiden/rebound-ilmion riski on suurempi hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen, on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen.

Jos epilepsiapotilaan tai muun kouristuskohtauksia kokeneen potilaan diatsepaamihoito lopetetaan äkillisesti, voi lääkityksen lopetus johtaa kouristuksiin tai epileptisiin kohtauksiin. Äkillisen hoidon lopettamisen jälkeen kouristuksia voi esiintyä myös sellaisilla potilailla, jotka väärinkäyttävät alkoholia tai huumeita. Jotta vieroitusoireiden riski pysyisi mahdollisimman pienenä, on diatsepaamihoito lopetettava asteittain.

Hoidon kesto

Hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2) ja se määräytyy käyttöaiheen mukaan. Potilaan tilaa on arvioitava viimeistään, kun hoitoa on jatkettu 4 viikon ajan. Tämän jälkeen tilannetta on

seurattava säännöllisin välein. Jatkuvan hoidon tarvetta on arvioitava kriittisesti etenkin tilanteissa, joissa potilas on oireeton. Yleissääntönä hoidon kesto ei saa ylittää 8 - 12 viikkoa (sisältäen hoidon asteittaiseen lopettamiseen tarvittava aika). Tätä viikkomäärää ei saa ylittää arvioimatta tilannetta uudelleen.

Hoitoa aloitettaessa potilaalle on kerrottava, että hoidon kesto on rajallinen. Lisäksi on tarkkaan kerrottava, miten annostusta pienennetään asteittain. On myös tärkeää, että potilas on tietoinen rebound-ilmion riskistä, jotta kyseisten oireiden aiheuttamaa ahdistuneisuutta pystytään minimoimaan, jos niitä esiintyy lääkevalmisteen käytön lopettamisen yhteydessä. Lyhytvaikutteisten bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on nähty viitteitä siitä, että vieroitusoireita voi ilmetä annosten välillä etenkin suuria annoksia käytettäessä.

Kun potilas käyttää pitkävaikutteisia bentsodiatsepiinejä, on tärkeä kehottaa häntä olemaan vaihtamatta lyhytvaikutteisiin bentsodiatsepiineihin, sillä tällaisen vaihdon yhteydessä voi kehittyä vieroitusoireita.

Muistinmenetys

Anterogradista amnesiaa voi esiintyä, vaikka bentsodiatsepiinilääkitystä käytettäisiin täysin normaaleissa annosrajoissa, mutta sitä havaitaan pääasiassa suurempia annoksia käytettäessä. Amnesiaa esiintyy useimmiten useita tunteja lääkkeenoton jälkeen. Riskin pienentämiseksi potilaiden on varmistuttava siitä, että he pystyvät nukkumaan keskeytyksettä 7 - 8 tuntia (ks. myös kohta 4.8). Amnesiaoireisiin voi liittyä sopimatonta käytöstä.

Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on raportoitu paradoksaalisia reaktioita, kuten levottomuutta, agitaatiota, ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloisuutta, raivonpurkauksia, painajaisunia, aistiharjoja, psykooseja sekä epäasiallista käytöstä ja muita käyttäytymiseen liittyviä haittavaikutuksia. Todennäköisyys tällaisille reaktioille voi olla keskimääräistä suurempi lapsilla ja iäkkäillä henkilöillä. Jos niitä esiintyy, lääkkeen käyttö on lopetettava.

Eryispotilasryhmät

Bentsodiatsepiinejä ei saa antaa lapsille ilman erikoislääkärin valvontaa tai arviointia. Hoidon kesto on rajattava minimiin. Diatsepaamin tehoa ja turvallisuutta alle 6 kuukauden ikäisten lapsipotilaiden hoidossa ei ole osoitettu.

Normaaliannosta on pienennettävä hoidettaessa iäkkäitä ja heikkokuntoisia potilaita (ks. kohta 4.2). Lihaksia relaxoivan vaikutuksensa vuoksi tämä lääke aiheuttaa kaatumis- ja lonkkamurtumariskin etenkin iäkkäille potilaille.

Kroonisesta hengitysvajauksesta kärsiville potilaille suositellaan myös tavallista pienempää annostusta (hengityksen lamaantumisriskin vuoksi).

Bentsodiatsepiineillä ei saa hoitaa potilaita, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, sillä nämä lääkkeet saattavat edesauttaa enkefalopatian kehittymistä. Annoksen pienentämiseen voi olla tarvetta hoidettaessa potilaita, joilla on krooninen maksasairaus.

Tavanomaisia, munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoidossa huomioitavia varotoimia on noudatettava. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä diatsepaamin puoliintumisaika ei muutu kliinisesti merkittäväällä tavalla, eikä annoksen muuttaminen siten yleensä ole tarpeen.

Bentsodiatsepiinejä ei ole tarkoitettu psykoottisten sairauksien ensisijaiseksi hoitomuodoksi.

Bentsodiatsepiinejä ei saa käyttää yksinään masennuksen tai masennukseen liittyvän ahdistuneisuuden hoitoon (sillä tämä voi lisätä kyseisten potilaiden itsemurhariskiä).

Yliannostusriskin takia suuria määriä diatsepaamia ei saa määrätä/toimittaa mahdollisesti itsetuhoisille potilaille.

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Soijaöljy

Tämä lääkevalmiste sisältää soijaöljyä. Jos potilas on allerginen maapähkinälle tai soijalle, hänen ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Jos diatsepaamia käytetään yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa, on kiinnitettävä erityistä huomiota kyseisten aineiden farmakologiaan. Tämä koskee erityisesti yhdisteitä, jotka voivat vahvistaa diatsepaamin vaikutusta tai joiden vaikutusta diatsepaami voi vahvistaa. Tällaisia ovat neuroleptit, anksiolyytit / rauhoittavat lääkkeet, unilääkkeet, masennuslääkkeet, kouristuksia estävät lääkkeet, sedatiiviset antihistamiinit, psykoosilääkkeet, yleisanestesiassa käytettävät anesteetit ja narkootiset analgeetit. Samanaikainen käyttö voi lisätä sedatiivisia vaikutuksia sekä aiheuttaa hengityselinten ja kardiovaskulaaristen toimintojen lamaanumista. Narkootisten analgeettien samanaikainen käyttö voi edesauttaa psyykkisen riippuvuuden syntyä euforisoivien vaikutusten voimistumisen vuoksi.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

Diatsepaamihoidon aikana ei saa nauttia alkoholia, sillä alkoholi vahvistaa lääkkeen keskushermoston toimintaa lamaavaa ja sedatiivista vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Fenobarbitaali

Mekanismi: Lisää keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

Vaikutus: Lisääntynyt sedaation ja hengityslaman riski.

Klotsapiini

Mekanismi: Farmakodynaaminen synergismi.

Vaikutus: Vaikea-asteinen hypotensio, hengityslama, tajuttomuus ja mahdollisesti kuolemaan johtava hengityksen tai sydämen pysähtyminen. Samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Samanaikainen käyttö edellyttää erityistä varovaisuutta

Opioidit

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten aineiden, ja opioidien samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, sillä näillä lääkkeillä on additiivinen keskushermoston toimintaa lamaava vaikutus. Samanaikaisessa hoidossa annokset on pidettävä mahdollisimman pieninä ja hoitoaika mahdollisimman lyhyenä (ks. kohta 4.4).

Teofylliini

Mekanismi: Mahdollinen teofylliinin kilpaileva sitoutuminen aivojen adenosinireseptoreihin.

Vaikutus: Diatsepaamin farmakodynaamisten vaikutusten muuttuminen vastakkaisiksi, ts. sedaation ja psykomotoristen vaikutusten pieneminen.

Lihassetantit (suksametoni, tubokurariini)

Mekanismi: Mahdollinen farmakodynaaminen antagonismi.

Vaikutus: Neuromuskulaarisen salpauksen muuttunut voimakkuus.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Diatsepaami metaboloituu pääasiassa farmakologisesti aktiivisiksi metaboliiteiksi, joita ovat N-desmetyyli-diatsepaami, tematsepaami ja oksatsepaami. Diatsepaamin oksidatiivinen metabolia välittyy CYP3A4- ja CYP2C19-isoentsyymien kautta. Oksatsepaami ja tematsepaami konjugoituvat edelleen glukuronihapon kanssa. CYP3A4:n ja CYP2C19:n estäjät voivat suurentaa diatsepaamin pitoisuutta plasmassa, kun puolestaan em. entsyymien indusoijat, kuten rifampisiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) ja tietyt epilepsialääkkeet, voivat johtaa diatsepaamin pitoisuuden merkittävään pienenemiseen plasmassa.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Indusoijat

Rifamysiinit (rifampisiini)

Mekanismi: Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n indusoija, ja se lisää merkittävästi diatsepaamin maksan kautta tapahtuvaa metaboliaa ja puhdistumaa. Tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin 600 mg tai 1 200 mg rifampisiinia päivittäin seitsemän päivän ajan, diatsepaamin puhdistuma kasvoi noin nelinkertaiseksi. Samanaikainen käyttö rifampisiinin kanssa johtaa merkittävään diatsepaamin pitoisuuden pienenemiseen.

Vaikutus: Diatsepaamin vaikutuksen heikentyminen. Rifampisiinin ja diatsepaamin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Karbamatsepiini

Mekanismi: Karbamatsepiini on CYP3A4:n tunnettu indusoija, joka lisää diatsepaamin maksan kautta tapahtuvaa metaboliaa. Tämä voi johtaa jopa kolminkertaiseen plasmapuhdistumaan ja diatsepaamin puoliintumisaajan lyhenemiseen.

Vaikutus: Diatsepaamin vaikutuksen heikentyminen.

Fenytoiini

Mekanismi – vaikutus diatsepaamiin: Fenytoiini on tunnettu CYP3A4:n indusoija, joka lisää diatsepaamin maksan kautta tapahtuvaa metaboliaa.

Mekanismi – vaikutus fenytoiiniin: Fenytoiinin metabolia voi lisääntyä, vähentyä tai pysyä muuttumattomana diatsepaamin vaikutuksesta. Tätä ei voida ennustaa.

Vaikutus diatsepaamiin: Diatsepaamin vaikutuksen heikentyminen.

Vaikutus fenytoiiniin: Fenytoiinipitoisuuden nousu tai lasku seerumissa. Fenytoiinipitoisuutta on seurattava tavallista tarkemmin, jos hoitoon lisätään diatsepaami, tai diatsepaamin käyttö lopetetaan.

Fenobarbitaali

Mekanismi: Fenobarbitaali on tunnettu CYP3A4:n indusoija, joka lisää diatsepaamin maksan kautta tapahtuvaa metaboliaa.

Vaikutus: Diatsepaamin vaikutuksen heikentyminen.

Estäjät

Viruslääkkeet (atatsanaviiri, ritonaviiri, delavirdiini, efavirentsi, indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri)

Mekanismi: Viruslääkkeet voivat estää diatsepaamin CYP3A4:n kautta tapahtuvaa metaboliaa.

Vaikutus: Tavallista suurempi sedaation ja hengityslaman riski. Samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Atsolit (flukonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli; ks. lisäksi kohta ”itrakonatsoli”)

Mekanismi: Bentsodiatsepiinien pitoisuuden kohoaminen plasmassa, mikä johtuu CYP3A4:n tai CYP2C19:n metaboliareittien estymisestä.

Flukonatsoli: Kun flukonatsolia annettiin diatsepaamin kanssa samanaikaisesti 400 mg ensimmäisenä päivänä ja 200 mg toisena päivänä, 5 mg:n suun kautta annetun diatsepaamin kerta-annoksen AUC-arvo nousi 2,5-kertaiseksi ja puoliintumisaika piteni 31 tunnista 73 tuntiin.

Vorikonatsoli: Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä toteutetussa tutkimuksessa vorikonatsolia annettiin diatsepaamin kanssa samanaikaisesti 400 mg kahdesti päivässä ensimmäisenä päivänä ja 200 mg kahdesti päivässä toisena päivänä, jolloin 5 mg:n suun kautta annetun diatsepaamin kerta-annoksen AUC-arvo nousi 2,2-kertaiseksi ja puoliintumisaika piteni 31 tunnista 61 tuntiin.

Vaikutus: Suurentunut riski bentsodiatsepiinien aiheuttamille haittavaikutuksille ja toksisuuksille. Samanaikaista käyttöä on vältettävä tai diatsepaamiannosta pienennettävä.

Fluvoksamiini

Mekanismi: Fluvoksamiini estää sekä CYP3A4- että CYP2C19-entsyymejä, mikä johtaa diatsepaamin oksidatiivisen metabolian estymiseen. Samanaikainen käyttö fluvoksamiinin kanssa johtaa diatsepaamin puoliintumisaajan pitenemiseen ja sen plasmapitoisuuden (AUC) noin 190 %:n kasvuun.

Vaikutus: Uneliaisuus, psykomotoristen toimintojen ja muistin heikkeneminen. Fluvoksamiinin kanssa suositellaan käytettäväksi bentsodiatsepiinejä, jotka metaboloituvat muuta kuin oksidatiivista reittiä pitkin.

Samanaikainen käyttö edellyttää erityistä varovaisuutta

Indusoiijat

Kortikosteroidit

Mekanismi: Jatkuva kortikosteroidien käyttö voi lisätä diatsepaamin metaboliaa, mikä johtuu sytokromi P450:n isoentsyymien CYP3A4:n tai glukuronidaatiosta vastaavien entsyymien induktiosta.

Vaikutus: Diatsepaamin vaikutuksen heikentyminen.

Estäjät

Simetidiini

Mekanismi: Simetidiini estää diatsepaamin maksan kautta tapahtuvaa metaboliaa pienentäen sen puhdistumaa ja pidentäen puoliintumisaikaa. Tutkimuksessa, jossa annettiin 300 mg simetidiiniä neljästi päivässä kahden viikon ajan, diatsepaamin ja sen aktiivisen metaboliitin (desmetyyli-diatsepaamin) pitoisuudet plasmassa nousivat 57 %. Reaktioajat sekä motoriikkaa ja älykkyyttä mittaavien testien tulokset pysyivät ennallaan.

Vaikutukset: Lisää diatsepaamin vaikutuksia ja uneliaisuuden riskiä. Diatsepaamiannoksen pienentäminen voi olla välttämätöntä.

Omepratsoli

Mekanismi: Omepratsoli on diatsepaamin CYP2C19-metaboliareitin estäjä. Omepratsoli pidentää diatsepaamin eliminaation puoliintumisaikaa ja lisää diatsepaamin pitoisuutta plasmassa (AUC) 30 - 120 %. Vaikutus nähdään CYP2C19:n nopeilla metaboloijilla diatsepaamin hitaana puhdistumana, mutta ei hitailla metaboloijilla.

Vaikutukset: Diatsepaamin vaikutusten voimistuminen. Diatsepaamiannoksen pienentäminen voi olla välttämätöntä.

Esomepratsoli

Mekanismi: Esomepratsoli on diatsepaamin CYP2C19-metaboliareitin estäjä. Samanaikainen käyttö esomepratsolin kanssa johtaa diatsepaamin pidentyneeseen puoliintumisaikaan ja diatsepaamin noin 80 % pitoisuuden nousuun plasmassa (AUC).

Vaikutus: Diatsepaamin vaikutusten voimistuminen. Diatsepaamiannoksen pienentäminen voi olla välttämätöntä.

Isoniatsidi

Mekanismi: Isoniatsidi on diatsepaamin CYP2C19- ja CYP3A4-metaboliareittien estäjä. Kun diatsepaamin kanssa samanaikaisesti annettiin 90 mg isoniatsidia kahdesti päivässä kolmen päivän ajan, diatsepaamin eliminaation puoliintumisaika piteni ja sen pitoisuus plasmassa (AUC) suureni 35 %.

Vaikutus: Diatsepaamin vaikutusten voimistuminen.

Itrakonatsoli

Mekanismi: Diatsepaamipitoisuuden nousu plasmassa, mikä johtuu CYP3A4:n metaboliareitin estymisestä. Tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin 200 mg itrakonatsolia päivässä neljän päivän ajan, 5 mg:n suun kautta annettavan diatsepaamin kerta-annoksen AUC-arvo nousi noin 15 %. Psykomotorisissa testeissä ei todettu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Vaikutus: Diatsepaamin vaikutusten mahdollinen voimistuminen.

Fluoksetiini

Mekanismi: Fluoksetiini estää diatsepaamin metabolian CYP2C19:n ja muiden reittien kautta, mikä johtaa diatsepaamin pitoisuuden nousuun plasmassa sekä sen puhdistuman pienenemiseen.

Vaikutus: Diatsepaamin vaikutusten voimistuminen. Samanaikaista käyttöä on seurattava tarkoin.

Disulfiraami

Mekanismi: Diatsepaamin metabolian heikentyminen, mikä johtaa diatsepaamin puoliintumisajan pidentymiseen ja diatsepaamipitoisuuden nousuun plasmassa. Diatsepaamin N-desmetyylimetaboliittien eliminaatio hidastuu, mikä voi voimistaa sedatiivisiä vaikutuksia.

Vaikutus: Keskushermostoa lamaavien vaikutusten, kuten sedaation, lisääntynyt riski.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Mekanismi – vaikutus diatsepaamiin: Diatsepaamin oksidatiivisen metabolian estyminen.

Mekanismi – vaikutus suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin: Diatsepaamin ja suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisytablettien samanaikaisen käytön on todettu aiheuttaneen läpäisyvuotoja. Tämän reaktion syytä ei tunneta.

Vaikutus diatsepaamiin: Diatsepaamin vaikutusten voimistuminen.

Vaikutus suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin: Läpäisyvuoto; ehkäisyn pettämistä ei ole raportoitu.

Greippimehu

Mekanismi: Greippimehu estää CYP3A4:n toimintaa ja lisää diatsepaamin pitoisuutta plasmassa. C_{max}-arvo suurenee 1,5-kertaiseksi ja AUC-arvo 3,2-kertaiseksi.

Vaikutus: Diatsepaamin vaikutusten mahdollinen voimistuminen.

Muut

Sisapridi ja metoklopramidi

Mekanismi: Nopeuttaa diatsepaamin imeytymistä.

Vaikutus: Sedatiivinen vaikutus lisääntyy väliaikaisesti suun kautta annosteltavaa diatsepaamia käytettäessä.

Levodopa

Mekanismi: Tuntematon.

Vaikutus: Vähäisessä määrässä raportoituja tapauksia levodopan samanaikainen käyttö diatsepaamin kanssa johti levodopan vaikutusten heikentymiseen.

Valproaattihappo

Mekanismi: Valproaattihappo syrjäyttää diatsepaamin plasman albumiinista ja estää siten diatsepaamin metabolian.

Vaikutus: Suurentunut diatsepaamipitoisuus seerumissa.

Ketamiini

Mekanismi: Samankaltaisten oksidatiivisten prosessien vuoksi diatsepaami estää kilpailevasti ketamiinin metaboliaa. Diatsepaamiesilääkitys johtaa ketamiinin puoliintumisajan pidentymiseen, mikä vahvistaa sen vaikutusta.

Vaikutus: Lisääntynyt sedaatio.

Morfiini ja petidiini

Mekanismi: Opioidilääkkeet hidastavat ruoansulatuskanavan motiliteettia

Vaikutus: Suun kautta otettavan diatsepaamin imeytyminen hidastuu.

Siprofloksasiini

Mekanismi: Pienentää diatsepaamin puhdistumaa.

Vaikutus: Pidentää diatsepaamin puoliintumisaikaa, mutta ei vaikuta jakautumistilavuuteen.

Erytromysiini

Mekanismi: Inhiboi maksametaboliaa, etenkin CYP450-entsyymien kautta tapahtuvaa metaboliaa.

Vaikutus: Heikentää diatsepaamin puhdistumaa ja lisää siten diatsepaamin keskushermostovaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Jos nainen suunnittelee raskautta tai epäilee olevansa raskaana, hänet on ohjattava olemaan yhteydessä lääkäriinsä diatsepaamihoitonsa lopettamiseksi.

Raskaus

Diatsepaamin käytöstä raskaana oleville naisille on olemassa vain rajallisesti tietoa. Diatsepaamia saa määrätä raskaana oleville naisille vain pakottavissa tilanteissa.

Jos diatsepaamia annetaan pakottavista lääketieteellisistä syistä raskauden viimeisen kolmanneksen aikana tai suurina annoksina vauvan syntymän aikoihin, lääkkeen vaikutusten voidaan olettaa näkyvän vastasyntyneessä. Tällaisia vaikutuksia ovat mm. hypotermia, hypotonia (velton lapsen oireyhtymä [floppy infant syndrome]), sykkeen epäsäännöllisyys, imemisvaikeudet ja kohtalainen hengityslama. Oireet johtuvat valmisteen farmakologisista vaikutuksista.

Tämän lisäksi bentsodiatsepiinejä raskauden loppuvaiheessa säännöllisesti käyttäneiden äitien lapsille voi kehittyä fyysisistä riippuvuutta ja heillä voi olla vieroitusoireiden riski.

Koe-eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Diatsepaami erittyy rintamaitoon. Diatsepaamia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa suurten annosten on todettu vähentäneen tiineiden rottien ja eloonjääneiden poikasten määrää. Ihmisiä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Diatsepaamilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tämä johtuu useimmiten motoristen taitojen heikentymisestä, vapinasta, uneliaisuudesta, muistinmenetyksestä, keskittymiskyvyn heikentymisestä ja väsymyksestä (ks. kohta 4.8).

Vaikutukset havaitaan välittömästi hoidon aloittamisen jälkeen ja ne voivat kestää useita päiviä hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä johtuu diatsepaamin pitkstä puoliintumisajasta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Uneliaisuutta, tunteiden turtumista, valppauden vähenemistä, sekavuutta, väsymystä, päänsärkyä, huimausta, lihasheikkoutta, ataksiaa tai kaksoiskuvia esiintyy lähinnä hoidon alussa, mutta useimmiten oireet katoavat, kun lääkitystä jatketaan. Iäkkäillä potilailla voi esiintyä sekavuustiloja suuria annoksia käytettäessä.

Bentsodiatsepiinejä käyttävien iäkkäiden potilaiden kaatumisriski ja kaatumisista aiheutuneiden murtumien riski on kohonnut.

Lisääntynyttä syljen- ja limaneritystä on raportoitu erityisesti lapsipotilailla.

Muistinmenetys

Anterogradista amnesiaa voi esiintyä terapeuttisia annoksia käytettäessä ja riski suurenee suurempia annoksia käytettäessä. Muistinmenetysoireisiin voi liittyä sopimatonta käytöstä (ks. kohta 4.4).

Riippuvuus

Pitkään jatkuva käyttö (myös terapeuttisin annoksin) voi johtaa fyysisen ja psyykkisen riippuvuuden kehittymiseen. Hoidon lopettaminen voi johtaa vieroitusoireiden tai rebound-ilmion kehittymiseen (ks. kohta 4.4). Bentsodiatsepiinien väärinkäyttöä on raportoitu.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Harvinainen	Verenkuvan muutokset
	Hyvin harvinainen	Leukopenia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Anafylaksia
Psykkiset häiriöt	Yleinen	Sekavuus
	Harvinainen	Psykiatriset ja paradoksaaliset reaktiot, kuten kiihtymys, levottomuus, rauhattomuus, ärtyneisyys, aggressiivisuus, harhaluulot, raivo, aistiharhat, psykoosit, muistinmenetys, painajaiset, sopimaton käytös ja muut käyttäytymiseen liittyvät haittavaikutukset. ¹ Tunneköyhyys, huomiokyvyn heikkeneminen ja masennus. ²
Hermosto	Hyvin yleinen	Uneliaisuus.
	Yleinen	Ataksia, motoristen kykyjen heikkeneminen, vapina.
	Melko harvinainen	Anterogradinen amnesia. ³ Keskittymisvaikeudet, tasapainohäiriöt, huimaus, päänsärky, puheen puuroutuminen.
	Harvinainen	Tajuttomuus, unettomuus, dysartria.

Silmät	Tuntematon	Palautuvat näköhäiriöt: näön hämärtyminen, kaksoiskuvat, silmävärve.
Sydän	Harvinainen	Bradykardia, sydämen vajaatoiminta (mukaan lukien sydämenpysähdys).
Verisuonisto	Harvinainen	Hypotensio, pyörtyminen.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Hengityslama.
	Harvinainen	Hengityksen pysähtyminen, lisääntynyt limaneritys.
	Tuntematon	Hengityskatkokset
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Ruoansulatuskanavan häiriöt (pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli), lisääntynyt syljeneritys.
	Harvinainen	Suun kuivuminen, lisääntynyt ruokahalu.
Maksa ja sappi	Harvinainen	Keltaisuus, maksa-arvojen muutokset (ALAT- ja ASAT-arvojen ja alkalisen fosfataasin nousu).
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Allergiset ihoreaktiot (kutina, eryteema, ihottuma).
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihasseikkous.
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Virtsauampi tai virtsankarkailu.
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Gynekomastia, impotenssi, seksuaalisen halukkuuden kasvu tai vähentyminen.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys, vieroitusoireet (ahdistus, paniikki, sydämentykytys, hikoilu, vapina, ruoansulatuskanavan häiriöt, ärtyneisyys, aggressiivisuus, aistihäiriöt, lihasspasmit, yleinen huonovointisuus, ruokahaluttomuus, paranoidinen psykoosi, delirium ja epileptiset kohtaukset). ⁴

¹ Tiedetään liittyvän bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden käyttöön. Nämä reaktiot voivat olla melko vaikea-asteisia. Niiden todennäköisyys on tavallista suurempi lapsilla ja iäkkäillä potilailla.

Diatsepaamin käyttö on lopetettava, jos kyseisiä oireita ilmenee (ks. kohta 4.4).

² Aiemmin alkanut masennus saattaa tulla esiin bentsodiatsepiinien käytön aikana.

³ Voi esiintyä terapeuttisilla annoksilla; riski lisääntyy suurempia annoksia käytettäessä.

Muistinmenetysoireisiin voi liittyä sopimatonta käytöstä (ks. kohta 4.4).

⁴ Vieroitusoireiden todennäköisyys ja niiden vaikeusaste riippuvat hoidon kestosta, käytetystä annoksesta ja riippuvuuden vaikeusasteesta.

Tavanomaisiin parenteraalisiin diatsepaamivalmisteisiin käytettyjen orgaanisten liuotinaiden on todettu aiheuttavan laskimoinjektioiden yhteydessä epämiellyttäviä oireita ja kipuja 78 %:ssa ja tromboflebiittejä 30 %:ssa; Stesolid Novum -injektioita käytettäessä vastaavat frekvenssit ovat olleet ainoastaan 5,3 % ja 1,1 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Kaikissa yliannostustapauksissa (esim. itsemurhayritykset) on arvioitava, onko potilas käyttänyt sekaisin useita aineita. Yliannostuksen oireet ovat voimakkaampia, mikäli potilas on käyttänyt myös alkoholia tai huumausaineita, jotka yhdessä diatsepaamin kanssa lisäävät keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta.

Oireet:

Lievän yliannostuksen oireita ovat uneliaisuus, sekavuus ja letargia. Vaikeammassa tapauksissa oireina voi esiintyä ataksiaa, dysarthriaa, hypotensiota ja hypotoniaa. Vakava yliannostus voi johtaa verenkierto- ja hengityslamaan (syanoosi, hengityksen vajaatoimintaan johtava tajunnan menetys, sydämenpysähdys) sekä koomaan. Näissä tapauksissa tehohoito on tarpeen. Yliannostuksen toipumisvaiheessa on raportoitu vaikeasteista levottomuutta.

Hoito:

Suun kautta otettavien bentsodiatsepiinien yliannostustapauksissa oksennuttamista voidaan harkita (tunnin kuluessa), jos potilas on tajuissaan. Jos potilas on tajuton, voidaan suorittaa mahahuuhtelu edellyttäen, että hengitystiet pystytään pitämään avoimina. Myrkytystilan varhaisessa vaiheessa voidaan antaa lääkehiiltä vähentämään diatsepaamin imeytymistä. Ensitoimenpiteitä seuraavan hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Tehohoidossa on kiinnitettävä erityistä huomiota hengitystoimintaan ja kardiovaskulaarisiin toimintoihin.

Bentsodiatsepiinireseptorin antagonistin, flumatseniilin, käyttöä voidaan harkita bentsodiatsepiinien sedatiivisten vaikutusten täydelliseen tai osittaiseen kumoamiseen. Flumatseniilia saa antaa vain tarkkaan valvotuissa olosuhteissa. Flumatseniilin lyhyen puoliintumisaajan vuoksi bentsodiatsepiinimyrkytyksen oireet voivat palata lyhyen ajan kuluttua. Potilaan kliinisen tilan seuranta on siksi ensiarvoisen tärkeää.

Flumatseniilihoito voi olla hyödyksi joillekin potilasryhmille, etenkin hengityskoneeseen kytkemisen välttämiseksi. Tämä koskee esimerkiksi potilaita, joilla on olemassa oleva hengitystiesairaus tai uhkaava hengitysvajaus, iäkkäitä potilaita ja lapsia.

Flumatseniili on tarkoitettu käytettäväksi muun bentsodiatsepiiniyliannostukseen annettavan asianmukaisen hoidon lisänä, eikä korvaamaan muita toimenpiteitä.

Vieroitusoireisiin ja kouristuksiin on varauduttava etenkin, jos potilas on käyttänyt bentsodiatsepiinejä pitkään tai hänellä on sekamyrkytys, jonka tiedetään laskevan kouristuskynnystä (esim. trisykliset masennuslääkkeet diatsepaamin lisäksi).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Neuroosilääkkeet ja rauhoittavat aineet, bentsodiatsepiinijohdokset
ATC-koodi: N05BA01.

Diatsepaamilla on anksiolyyttinen, sedatiivinen, amnestinen, hypnoottinen, antikonvulsiivinen ja lihaksia rentouttava vaikutus.

Diatsepaami sitoutuu aivoissa GABA_A-reseptoreihin ns. bentsodiatsepiinikohtaan. Bentsodiatsepiinit ovat GABA_A-agonisteja eli edistävät inhibitorisen välittäjäaineen, GABA:n vaikutusta.

Lihaksia rentouttava vaikutus välittyy spinaalisten polysynaptisten refleksien kautta.

5.2 Farmakokineetiikka

Diatsepaamin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30 - 60 minuutissa intramuskulaarisen annon jälkeen. Annettaessa 10 mg diatsepaamia intravenoosisti saavutetaan huippupitoisuus plasmassa, 600 ng/ml,

muutamassa minuutissa. 2 - 4 tuntia kestäväen uudelleenjakautumisvaiheen aikana diatsepaamin pitoisuus plasmassa laskee merkittävästi.

Plasman proteiineihin sitoutumisaste on 96 - 98%.

Diatsepaami on rasvaliukoinen aine, joka jakautuu kaikkialle elimistöön läpäisten veri-aivoesteen nopeasti.

Metaboloituminen tapahtuu pääasiassa maksassa hydroksylaation ja glukuronidaation kautta.

Päämetaboliitin, biologisesti aktiivisen N-desmetyyli-diatsepaamin puoliintumisaika on 2-4 vuorokautta.

Metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsan kautta glukuronideina tai sulfaatteina. Sapen kautta erittyy vain vähäinen määrä.

Puoliintumisaika on aikuisilla 20 - 50 tuntia, iäkkäillä henkilöillä 70 - 100 tuntia. Keskosilla puoliintumisaika voi olla 40 - 110 tuntia, täysiaikaisilla vastasyntyneillä se on noin 30 tuntia, alle 1-vuotiailla noin 10 tuntia ja yli 1-vuotiailla noin 20 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

soijaöljy
monoglyseridiasetylaatti
kananmunankeltuaisesta fraktioitu lesitiini
glyseroli
natriumhydroksidi
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei ole.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytettävä alle 25°C:ssa.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

10 x 2 ml, lasiampulli.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Íslanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9791

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.11.1988
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Stesolid Novum 5 mg/ml injektionsvätska, emulsion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Diazepam 5 mg/ml

Hjälpämne(n) med känd effekt:
sojaolja

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, emulsion

Preparatets utseende:
Mjölkaktig, vit lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Premedicinering inför kirurgiska ingrepp och endoskopi, akuta excitationstillstånd, *status epilepticus*, tetanus och rastlöshet, ångest samt spänningstillstånd i lägen där snabb effekt önskas, då oral administrering inte är möjlig, eller då absorptionen ur tarmen är störd.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Stesolid Novum är redo att injiceras som sådant, och läkemedlet kan ges både intravenöst och intramuskulärt (även i små perifera vener).

1 ampull på 2 ml (10 mg diazepam) intravenöst eller intramuskulärt 1–4 gånger per dag.

Premedicinering: 0,1–0,2 mg diazepam/kg intravenöst. 0,2 mg diazepam/kg intramuskulärt.

Status epilepticus: Initialt 1–2 ampuller (10–20 mg diazepam) intravenöst, och därefter 2 ampuller (20 mg diazepam) inom de närmaste timmarna vid behov.

Klinisk effekt uppnås ofta med mindre doser hos äldre eller försvagade patienter. Dosering till barn: 0,1–0,2 mg/kg intravenöst. Vid problem med intravenös dosering, kan även Stesolid rektallösning användas. Stesolid Novum kan blandas med Intralipid[®] i alla tänkbara koncentrationer utan risk för fällningar i samband med kontinuerlig infusion. Stesolid Novum kan injiceras via infusions slang också under pågående infusion med isoton koksaltlösning eller glukoslösning med halten 5,5–30 %, men Stesolid Novum får inte blandas i andra infusionsvätskor än Intralipid[®].

Behandlingstid

Dosering och behandlingstid är individuella. Patienterna bör ordinerars lägsta möjliga, effektiva dos för kortast möjliga tid. Långtidsbruk rekommenderas inte. Stesolid Novum är avsett för akutlägen, där snabb ångstdämpande eller lugnande effekt önskas och perorala läkemedelsformer inte lämpar sig för bruk. Behandlingen får inte fortsättas längre än under akutskedet, fram till utvärdering av ett eventuellt behov av fortsatt medicinerings, och aldrig längre än 8–12 veckor. Behandlingen ska, i mån av möjlighet, initieras, följas upp och avslutas under övervakning av en och samma läkare. Se avsnitt 4.4.

Gradvis utsättande av behandlingen

Behandlingen med detta läkemedel ska avslutas gradvis. Patienter som använt besodiazepiner under en längre tid kan behöva en längre utsättningsperiod än andra.

Särskilda patientgrupper:

Personer som tillhör följande patientgrupper ska följas upp regelbundet ända från början av behandlingen. Uppföljningen är viktig för att kunna bestämma minsta möjliga dosering och längsta möjliga doseringsintervall, och på så vis kunna undvika överdosering till följd av kumulation hos exempelvis barn och unga, äldre patienter eller personer med leverinsufficiens.

Äldre patienter

Distribution, eliminering och clearance förändras med stigande ålder, vilket resulterar i en förlängd halveringstid hos äldre patienter. En lämplig dos för äldre är vanligen hälften av den vanliga rekommenderade dosen.

Njurinsufficiens

I vanliga fall krävs ingen dosjustering. Dock ska försiktighet iaktas när patienter med nedsatt njurfunktion behandlas med diazepam.

Leverinsufficiens

Dosen ska reduceras vid behandling av patienter med levercirros eller leverinsufficiens. Patienter med grav leverinsufficiens får inte behandlas med diazepam på grund av risken för hepatisk encefalopati (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Administreras som intravenös (även i små perifera vener) eller intramuskulär injektion.

4.3 Kontraindikationer

Stesolid Novum är kontraindicerat vid följande tillstånd/sjukdomar:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, övriga bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Stesolid Novum innehåller sojaolja. Om patienten är allergisk mot jordnötter eller soja skall läkemedlet inte användas.
- *Myasthenia gravis*
- Sömnapné
- Svår leverinsufficiens
- Svår respiratorisk insufficiens.

4.4 Varningar och försiktighet

Intravenösa injektioner bör administreras mycket långsamt för att undvika andningsdepression.

Samtidigt bruk av alkohol och CNS-dämpande läkemedel

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

Risker med samtidig användning av opioider

En samtidig användning av diazepam och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, samt opioider övervägas endast till patienter för vilka andra lämpliga behandlingsalternativ inte finns att tillgå. Om man beslutar sig för ett samtidigt bruk av diazepam och opioider, ska lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid användas (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Vid denna typ av kombinationsterapi är det starkt rekommenderat att informera patienten och hans vårdgivare/närstående om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Alkoholism eller läkemedelsmissbruk i anamnesen

Diazepam ska användas med särskild försiktighet hos patienter med tidigare alkohol- eller läkemedelsmissbruk.

Tolerans

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

Beroende

En behandling med bensodiazepiner kan leda till psykiskt eller fysiskt beroende. Läkemedelsbehandlingen vid ångest ska alltid vara s.k. tilläggsbehandling. Behandlingen ska, i mån av möjlighet, initieras, följas upp och avslutas under övervakning av en och samma läkare.

Risken för beroende ökar med dos och behandlingstid, och den är särskilt stor hos patienter som tidigare har lidit av alkohol- eller läkemedelsmissbruk samt hos patienter med betydande personlighetsstörningar. Det är viktigt att sådana patienter kontrolleras regelbundet. Upprepade, rutinmässiga förskrivningar ska undvikas och behandlingen ska utsättas gradvis.

Utsättningssymtom

Om patienten utvecklat ett fysiskt beroende, kommer ett plötsligt avbrytande av behandlingen att medföra utsättningssymtom. Dessa kan uppträda i form av huvudvärk, muskelsmärter, svår ångest, spänningstillstånd, rastlöshet, förvirring och irritabilitet. I svåra fall kan också exempelvis derealisation, depersonalisering, hyperakusi, domningar och krypningar i extremiteterna, överkänslighet för ljus, ljud och fysisk beröring, hallucinationer och epileptiska anfall förekomma.

Rebound insomnia och ångest

De symtom som låg som grund för bensodiazepinbehandlingen kan tillfälligtvis återkomma i ännu kraftigare form då behandlingen avslutas. Dessa reaktioner kan också åtföljas av andra symtom, såsom humörsvängningar, ångest, sömnstörningar och rastlöshet. Eftersom risken för abstinenssymtom/reboundfenomen är större vid abrupt avslutad behandling, rekommenderas att dosen minskas gradvis.

En plötsligt avbruten diazepambehandling hos patienter med epilepsi eller andra typer av krampanfall, kan leda till kramper eller epileptiska anfall. Om behandlingen avbryts helt plötsligt, kan krampanfall även inträffa hos personer med alkohol- eller drogmissbruk. En gradvis utsättning av diazepambehandlingen rekommenderas för att risken för abstinenssymtom ska hållas möjligast låg.

Behandlingens längd

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2) och bestämmas på basen av indikation. Patientens tillstånd ska utvärderas senast då behandlingen pågått i 4 veckor, och därefter med regelbundna

intervaller. Behovet av en fortsatt behandling ska utvärderas kritiskt särskilt i fall där patienten är symtomfri. I allmänhet bör behandlingen inte pågå längre än 8–12 veckor, inklusive den tid som behövs för nedtrappning av dosen. Medicinering utöver denna period bör inte ske utan att en ny bedömning av situationen genomförs.

Då behandlingen inleds ska patienten informeras om att behandlingstiden kommer att vara begränsad. Dessutom bör man noggrant tala om hur doseringen gradvis ska minskas mot slutet av behandlingstiden. Det är dessutom viktigt att patienten är medveten om risken för reboundfenomen. Detta för att minimera den ångest sådana symtom kan orsaka i de fall där de uppträder under tiden då medicinen sätts ut. Det finns indikationer på att abstinens kan uppstå under doseringsintervallet för kortverkande bensodiazepiner, framförallt vid höga doser.

Vid användning av långverkande bensodiazepiner är det viktigt att varna patienterna för att byta till kortverkande bensodiazepiner, eftersom ett sådant byte kan leda till abstinensbesvär.

Amnesi

Anterograd amnesi kan uppstå också vid användning av bensodiazepiner 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 dessutom förekomma tillsammans med olämpligt beteende.

Psykiska och paradoxala reaktioner

Paradoxala reaktioner (som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, sinnesvillor, psykos, olämpligt beteende och andra negativa beteendeffekter) har rapporterats vid användning av bensodiazepiner. Sannolikheten för sådana reaktioner kan vara större hos barn och äldre patienter. Om sådana effekter förekommer, ska behandlingen avbrytas.

Särskilda patientgrupper

Bensodiazepiner får inte ges till barn utan övervakning eller utvärdering av specialistläkare. Behandlingstidens längd ska vara så kort som möjligt. Effekt och säkerhet av diazepam för barn under 6 månaders ålder har inte fastställts.

Äldre och försvagade patienter ska ges en reducerad dos (se avsnitt 4.2). På grund av den muskelavslappande effekten finns det en risk för fall och därpå följande höftfrakturer, speciellt 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 främja uppkomsten av encefalopati. Doseringen kan behöva reduceras hos patienter med kronisk leversjukdom.

De normala försiktighetsåtgärderna vid behandling av patienter med njurinsufficiens ska beaktas. Vid njurinsufficiens sker ingen kliniskt betydande förändring i halveringstiden för diazepam, och dosjustering krävs därför i allmänhet inte.

Bensodiazepiner rekommenderas inte som primär behandling vid psykosjukdom.

Bensodiazepiner bör inte användas som enda behandling av depression eller depressionsrelaterad ångest (eftersom detta kan öka risken för självmord hos sådana patienter).

Personer med självdestruktivt beteende bör inte ordinerats och/eller ha tillgång till stora mängder diazepam på grund av risken för överdosering.

Hjälpämnen

Natrium

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

Sojaolja

Detta läkemedel innehåller sojaolja. Om patienten är allergisk mot jordnötter eller soja skall läkemedlet inte användas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Om diazepam används tillsammans med andra centralt verkande läkemedel ska särskild uppmärksamhet fästas vid i frågavarande läkemedels farmakologi, speciellt då det gäller substanser vars effekt kan förstärkas eller förstärkas av diazepam, såsom neuroleptika, anxiolytika/lugnande medel, sömnmedel, antidepressiva, kramplösande medel, sedativa antihistaminer, antipsykotika, anestetika för narkos och narkotiska analgetika. Sådan samtidig användning kan förstärka den sedativa effekten och leda till andnings- och kardiovaskulär depression. Samtidig användning av narkotiska analgetika kan leda till psykiskt beroende på grund av att känslan av eufori kan förstärkas.

Samtidigt bruk rekommenderas inte med

Alkohol

Alkohol ska inte förtäras under behandling med diazepam på grund av den additiva dämpande effekten på centrala nervsystemet och förstärkt sedativ effekt (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 ska undvikas.

Samtidig användning kräver särskild försiktighet

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, och opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas till minsta möjliga (se avsnitt 4.4).

Teofyllin

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

Verkan: Neutralisering av de farmakodynamiska effekterna av diazepam, t.ex. minskning av de sedativa 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 inte med

Inducerare

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 1 200 mg 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

Antiviralläkemedel (atazanavir, ritonavir, delavirdin, efavirenz, indinavir, nelfinavir, sakvinavir)

Mekanism: Antivirala läkemedel kan hämma diazepams metabolism via CYP3A4.

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

Azoler (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol; se även avsnitt "itrakonazol")

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

Flukonazol: Samtidig 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 till 61 timmar.

Verkan: Ökad risk för biverkningar och toxicitet av bensodiazepin. Kombinationen bör undvikas eller 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, försämrade psykomotoriska funktioner och försämrat minne. Rekommendationen är att istället använda bensodiazepiner som metaboliseras genom icke-oxiderande vägar.

Samtidig användning kräver särskild försiktighet

Inducerare

Kortikosteroider

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

Verkan: Minskad effekt 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 som en långsam diazepamclearance, men inte hos långsamma metaboliserare.

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 av diazepam 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 reaktionen är okänd.

Effekt på diazepam: Ökad effekt av diazepam.

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

Grapefruktjuice

Mekanism: Grapefruktjuice hämmar CYP3A4 och ökar plasmakoncentrationen av diazepam. C_{max} ökas 1,5 gånger och AUC 3,2 gånger.

Verkan: Eventuellt ökad effekt av diazepam.

Övrigt

Cisaprid och metoklopramid

Mekanism: Ökad absorptions hastighet av diazepam.

Verkan: En tillfällig ökning av den sedativa effekten hos oralt administrerat diazepam.

Levodopa

Mekanism: Okänd.

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

Valproinsyra

Mekanism: Valproinsyran tränger undan diazepam från dess bindningsställen vid albumin i plasma och hämmar på så vis diazepams metabolism.

Verkan: Ökade serumkoncentrationer av diazepam.

Ketamin

Mekanism: På grund av att diazepam och ketamin har liknande oxideringsprocesser hämmar diazepam ketamins metabolism kompetitivt. Premedicinering med diazepam leder till ökad halveringstid av ketamin, vilket förstärker effekterna av detta läkemedel.

Verkan: Ökad sedativ effekt.

Morfin och petidin

Mekanism: Opioider bromsar matsmältningskanalens motilitet.

Verkan: Absorptionen av oralt administrerat diazepam blir långsammare.

Ciprofloxacin

Mekanism: Minskar clearance av diazepam.

Verkan: Förlänger halveringstiden för diazepam, men inverkar inte på distributionsvolymen.

Erytromycin

Mekanism: Inhiberar levermetabolismen, och särskilt metabolism via CYP450.

Verkan: Minskar clearance av diazepam och ökar på så vis CNS-effekterna av detta läkemedel.

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 diazepambehandlingen.

Graviditet

För diazepam finns endast en begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor. Diazepam får ordinerats till gravida endast om det är absolut nödvändigt.

Om tvingande medicinska skäl gör att diazepam administreras under graviditetens sista trimester, eller i höga doser vid tiden för förlossning, kan effekter såsom hypotermi, hypotoni ("Floppy Infant Syndrome"), oregelbunden hjärtrytm, amningsproblem och måttlig andningsdepression förväntas hos det nyfödda barnet 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.

Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Amning

Diazepam utsöndras i bröstmjölk. 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 påtaglig effekt på 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

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dåsighet, avtrubbade känslor, minskad vakenhet, förvirring, trötthet, huvudvärk, svindel, 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 benbrott orsakade av fall hos äldre patienter som använder bensodiazepiner.

Ökade saliv- och slemmängder har rapporterats särskilt hos barn.

Amnesi

Anterograd amnesi kan inträffa vid 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, vilket kan leda till abstinens eller reboundfenomen då behandlingen avslutas (se avsnitt 4.4). Missbruk av bensodiazepiner har rapporterats.

Biverkningstabell

Biverkningarna har rangordnats enligt frekvens på följande sätt:

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	Sällsynt	Förändringar i blodbilden
	Mycket sällsynt	Leukopeni
Immunsystemet	Mycket sällsynt	Anafylaxi
Psykiska störningar	Vanlig	Förvirring
	Sällsynt	Psykiska och paradoxala reaktioner, såsom upphetsning, oro, rastlöshet, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, ilska, hallucinationer, psykos, amnesi, mardrömmar, olämpligt beteende och andra biverkningar som rör beteendet ¹ Känslomässig tomhetskänsla, minskad vakenhet och depression ²
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	Dåsighet
	Vanlig	Ataxi, försämrad motorik, darrningar
	Mindre vanlig	Anterograd amnesi ³ Koncentrationssvårigheter, balansstörningar, svindel, huvudvärk, sluddrande tal
	Sällsynt	Medvetlöshet, sömnlöshet, dysartri
Ogon	Ingen känd frekvens	Reversibla synstörningar: dimsyn, dubbelseende, ofrivilliga ögonrörelser
Hjärtat	Sällsynt	Bradykardi, hjärtsvikt (inklusive hjärtstillestånd)
Blodkärl	Sällsynt	Hypotension, synkope
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanlig	Andningsdepression
	Sällsynt	Andningsstillestånd, ökad slemutsöndring
	Ingen känd frekvens	Andningsuppehåll
Magtarmkanalen	Mindre vanlig	Besvär i magtarmkanalen (illamående, kräkningar, förstoppning, diarré), ökad salivproduktion
	Sällsynt	Muntorrhet, ökad aptit
Lever och gallvägar	Sällsynt	Gulsot, förändrade leverparametrar (höjning av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas)
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanlig	Allergiska hudreaktioner (klåda, erytem, utslag)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanlig	Muskelsvaghet

Njurar och urinvägar	Sällsynt	Urinretention eller -inkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynt	Gynekomasti, impotens, ökad eller minskad sexlust
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanlig	Trötthet, abstinens (ångest, panik, hjärtklappning, svettningar, diarréer, gastrointestinala problem, irritabilitet, aggressivitet, störningar i sensorisk perception, muskelspasmer, allmän sjukdomskänsla, aptitlöshet, paranoid psykos, delirium och epileptiska anfall). ⁴

¹ Man känner till att dessa 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 utsättningsymtom uppträder och dess allvarlighetsgrad beror på behandlingstid, dosstorlek och beroendets svårighetsgrad.

De organiska lösningsmedel som ingår i allmänt använda, parenterala diazepampreparat, har konstaterats orsaka obehagliga symtom och smärta hos 78 % av patienterna och tromboflebit hos 30 % av patienterna som behandlas med intravenösa injektioner. Motsvarande frekvenser för Stesolid Novum injektionen ligger på bara 5,3 % och 1,1 %.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Vid samtliga fall av överdosering ska en bedömning göras för att fastställa om flera läkemedel har använts, till exempel vid självmordsförsök. Symtomen på en överdosering är tydligare vid samtidigt intag av alkohol eller sådana droger/läkemedel som i kombination med diazepam ökar depressionen i det centrala nervsystemet.

Symtom:

Symtom på en lätt överdosering omfattar dåsighet, mental förvirring och letargi. I allvarigare fall kan ataxi, dysartri, hypotension och hypotoni förekomma. Allvarlig överdosering kan leda till cirkulations- eller andningsdepression (cyanos, medvetslöshet som kan leda till andningssvikt, hjärtstillestånd) och koma. Patienten måste då läggas in på intensivvårdsavdelning. Under återhämtningsfasen efter en överdosering har svår rastlöshet rapporterats.

Behandling:

Vid överdosering av orala bensodiazepiner kan framkallning av kräkning övervägas (inom en timme) om patienten är vid medvetande. Om patienten är medvetslös, kan ventrikelsköljning utföras under förutsättning att man kan försäkra öppna luftvägar. Aktivt kol kan ges för att minska absorptionen av diazepam under

tidiga stadier av intoxikation. Ytterligare behandling efter akutåtgärderna ska vara symtomatisk och understödande. Vid intensivvård ska särskild uppmärksamhet fästas vid respiratoriska och kardiovaskulära funktioner.

Användning av flumazenil, som är en särskild bensodiazepinantagonist, 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 symtomen 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 en ersättning för övrig korrekt hantering av överdosering av bensodiazepin.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, bensodiazepinderivat
ATC-kod: N05BA01

Diazepam är en anxiolytisk, sedativ, amnestisk, hypnotisk, antikonvulsiv och muskelrelaxerande substans. Diazepam binds i hjärnan till GABA_A-receptorernas s.k. bensodiazepinreceptorer. Bensodiazepinerna är GABA_A-agonister, vilket innebär att de förstärker det inhibitoriska transmittörämnet GABA:s effekter. Den muskelrelaxerande effekten medieras via spinala polysynaptiska reflexer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Maximal koncentration i plasma uppnås inom 30–60 minuter efter en intramuskulär injektion med diazepam. En intravenös diazepamdos på 10 mg ger en maximal plasmakoncentration på 600 ng/ml, vilken uppnås på några minuter. Under redistributionsskedet på 2–4 timmar sjunker diazepamhalten sedan märkbart.

Läkemedlets proteinbindningsgrad ligger på 96–98 %.

Diazepam är ett fettlösligt ämne, som har en mycket snabb fördelning i hela kroppen och snabbt tar sig genom blod-hjärnbarriären.

Läkemedlet metaboliseras huvudsakligen i levern via hydroxylering och glukuronidering. Halveringstiden för den biologiskt aktiva huvudmetaboliten, N-desmetyldiazepam, ligger på 2–4 dygn.

Metaboliterna utsöndras främst i urinen i form av glukuronider eller sulfater. Endast en liten mängd utsöndras i galla.

Halveringstiden hos vuxna är 20–50 timmar, hos äldre personer 70–100 timmar. Halveringstiden hos prematurer kan vara 40–110 timmar, medan halveringstiden hos fullgångna nyfödda spädbarn ligger kring 30 timmar. Hos barn under 1 år är halveringstiden cirka 10 timmar, hos barn över 1 år cirka 20 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ingen information.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

sojaolja
monoglyceridacetylat
lecitin ur äggula
glycerol
natriumhydroxid
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inga.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 x 2 ml i glasampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9791

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.11.1988
Datum för den senaste förnyelsen: 7.7.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.8.2020