

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diazepam Macure 5 mg/ml injeksjonsvæske, emulsjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml injeksjonsvæske, emulsjon inneholder 5 mg diazepam.

Hver ampulle på 2 ml inneholder 10 mg diazepam.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml inneholder 100 mg soyaolje, rensset.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, emulsjon.

Melkehvit olje-i-vann-emulsjon med pH mellom 5,5 og 8,5 og osmolalitet på 380 til 420 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne

Diazepam Macure er indisert til behandling av:

- angst
- anfall
- alkoholabstinenssymptomer
- premedisinering før kirurgiske eller diagnostiske prosedyrer
- initiering av anestesi og bevisst anestesi
- spasmer relatert til tetanus

Pediatriske pasienter

Diazepam Macure er indisert til behandling av:

- anfall
- premedisinering før kirurgiske eller diagnostiske prosedyrer
- spasmer relatert til tetanus

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Doseringen bør være i samsvar med lokale kliniske retningslinjer. Dosen avhenger av individuell reaksjon, pasientens alder og vekt samt sykdommens type og alvorlighetsgrad. Prinsippet er å holde dosen så lav som mulig og la behandlingen vare så kort som mulig. For engangsdoser utgjør det angitte doseringsintervallet den maksimale anbefalte dosen.

Dosering

Voksne

Angst:

2 til 10 mg langsom i.v. (eller dyp i.m. hvis i.v. ikke er mulig), gjenta ved behov.

Krampeanfall og epilepsianfall:

10-20 mg langsom i.v. eller dyp i.m., gjenta ved behov.

Premedisinering før kirurgiske eller diagnostiske prosedyrer:

10-20 mg langsom i.v. eller dyp i.m.

Initiering av anestesi og bevisst anestesi:

10-20 mg langsom i.v. eller dyp i.m.

Behandling av alkoholabstinenser:

Dosen avhenger av alder, vekt, kjønn, somatisk tilstand, grad av beruselse og nødssituasjon.

Generelle retningslinjer for dosering: Innledende dose på 5 til 20 mg, gjenta etter 2-4 timer ved behov, eller 10 mg diazepam 3 til 4 ganger den første dagen, reduser deretter til 5 mg 3 til 4 ganger daglig.

Spasmer relatert til tetanus:

Vanlig innledende dose er 5 til 10 mg langsom i.v., gjenta ved behov. Det trengs ofte mye høyere doser.

Pediatrike pasienter

Krampeanfall og epilepsianfall:

0,2-0,3 mg/kg langsom i.v. eller dyp i.m., kan gjentas én gang

Premedisinering før kirurgiske eller diagnostiske prosedyrer:

0,1-0,2 mg/kg langsom i.v. titrert i henhold til pasientrespons.

Spasmer relatert til tetanus:

Vanlig innledende dose er 5 til 10 mg langsom i.v., gjenta ved behov. Det trengs ofte mye høyere doser.

Behandlingens varighet

Behandlingen skal vare så kort som mulig (se pkt. 4.4). Pasienten skal vurderes på nytt etter maks. 4 uker, og jevnlig deretter, for å vurdere behovet for fortsatt behandling, særlig hvis pasienten er symptomfri. Behandlingen skal generelt sett ikke vare lenger enn 2-4 uker inkludert nedtrappingsfasen.

I noen tilfeller kan det være nødvendig å forlenge behandlingen ut over anbefalt maksimal behandlingstid. Hvis det er tilfellet, må det ikke gjøres uten at pasienten er blitt vurdert på nytt av en spesialist på pasientens tilstand.

Tilbaketrekking av behandling

Behandlingen skal alltid trappes ned gradvis. Pasienter som har fått benzodiazepiner over lang tid, kan trenge en lengre nedtrappingsfase (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Personer i følgende pasientgrupper må overvåkes jevnlig på starten av behandlingen. Overvåking under behandling er viktig for å kunne gi legemidlet i lavest mulig dose og/eller med lavest mulig hyppighet for å unngå overdose som følge av akkumulering, slik som hos barn og ungdom, eldre pasienter og pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Distribusjon, eliminasjon og clearance er endret hos eldre, noe som medfører forlenget halveringstid. Derfor skal dosen reduseres til 50 % av normaldosene som anbefales for voksne, og deretter justeres sakte i henhold til pasientens respons. Slike pasienter må overvåkes jevnlig på starten av behandlingen for å kunne gi legemidlet i lavest mulig dose og/eller med lavest mulig hyppighet for å unngå overdose som følge av akkumulering.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er vanligvis ikke nødvendig å justere dosen. Det må imidlertid utvises forsiktighet hvis diazepam brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Dosen må reduseres for personer med cirrhose og nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal ikke behandles med diazepam på grunn av risikoen for hepatisk encefalopati (se pkt. 4.3).

Overvekt

En rekke studier har vist at kinetikk er endret hos overvektige personer sammenlignet med normalvektige personer. I en studie der pasientene fikk 2 mg diazepam over natten i 30 dager, var akkumulering forsinket og halveringstiden til akkumulert diazepam forlenget hos pasienter med fedme sammenlignet med normalvektige pasienter (7,8 dager kontra 3,1 dager). På lignende vis var halveringstiden til den akkumulerte mengden av den aktive metabolitten desmetyl-diazepam betydelig forlenget. Diazepams plasmaeliminasjonshalveringstid var forlenget til 82 timer hos pasienter med fedme. Den endrede farmakokinetikken ved langvarig behandling av pasienter med fedme skyldes mest sannsynlig det økte distribusjonsvolumet.

Disse dataene indikerer at overvektige trenger betydelig lengre behandlingstider enn normalvektige før den maksimale effekten til legemidlet inntreffer ved langvarig behandling. På lignende vis kan terapeutisk effekt og bivirkninger, inkludert abstinenssymptomer, forekomme over lengre perioder hos personer med fedme, etter at langvarig behandling er avsluttet.

Administrasjonsmåte

Diazepam Macure kan administreres via langsom intravenøs injeksjon (1 ml per minutt) eller via dyp intramuskulær injeksjon.

Diazepam Macure skal trekkes opp i sprøyten rett før injisering.

4.3 Kontraindikasjoner

Diazepam Macure er kontraindisert for pasienter med:

- overfølsomhet overfor benzodiazepiner, peanøtter, soyaolje eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- myasthenia gravis
- søvnapné syndrom
- alvorlig nedsatt leverfunksjon
- akutt respirasjonsdepresjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig bruk av alkohol/CNS-hemmende legemidler

Bruk av diazepam samtidig med alkohol og/eller CNS-hemmende legemidler bør unngås. Samtidig bruk har potensial til å øke den kliniske effekten av diazepam, inkludert mulig alvorlig sedasjon, klinisk relevant respiratorisk og/eller kardiovaskulær hemming (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av klorzapin

Samtidig bruk av diazepam og klorzapin bør unngås. Samtidig bruk kan føre til alvorlig hypotensjon, respirasjonsdepresjon, bevissthetstap og potensielt dødelig respirasjons- og/eller hjertestans (se pkt. 4.5).

Risiko ved samtidig bruk med opioider

Bruk av diazepam samtidig med opioider kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene skal sedativa, slik som benzodiazepiner eller lignende legemidler slik som diazepam, foreskrives samtidig med opioider kun til pasienter det ikke finnes andre behandlingsalternativer for. Hvis det avgjøres at diazepam skal brukes samtidig med opioider, skal

laveste effektive dose gis, og behandlingen skal være så kort som mulig (se også generelle anbefalinger i pkt. 4.2).

Pasienter må overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I denne sammenhengen anbefales det sterkt å informere pasienten og eventuelle omsorgspersoner om at de må være obs på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Tidligere alkohol- eller narkotikamisbruk

Diazepam må brukes med ekstrem forsiktighet til pasienter med sykehistorie med alkohol- eller narkotikamisbruk.

Toleranse

Etter gjentatt bruk i et par uker kan det utvikles noe reduksjon i den hypnotiske effekten.

Avhengighet

Behandling med diazepam kan føre til psykologisk eller fysisk avhengighet. Risikoen øker med høye doser og langvarig behandling. I tillegg er risikoen høyere hos pasienter som har en sykehistorie med alkohol- eller narkotikamisbruk, eller hos personer med utpregede personlighetsforstyrrelser. Slike pasienter må overvåkes jevnlig. Rutinemessig foreskriving må unngås, og behandlingen må trappes ned gradvis.

Tilbaketrekking av behandling

Når fysisk avhengighet har utviklet seg, vil det oppstå abstinenssymptomer hvis behandlingen avsluttes brått. Seponeringen må gjøres gradvis for å redusere risikoen for abstinenssymptomer. Slike symptomer kan omfatte hodepine, muskelsmerter, utpreget angst, spenning, rastløshet, forvirring og irritabilitet. I alvorlige tilfeller kan følgende symptomer oppstå: derealisasjon, depersonalisering, hyperakusi, nummenhet, prikking og stikking i ekstremiteter, overfølsomhet for lys, lyd og fysisk kontakt, hallusinasjoner eller epileptiske anfall.

Rebound-insomni og -angst: Et forbigående syndrom der symptomene som førte til behandling med et benzodiazepin, vender tilbake i forsterket form når behandlingen seponeres. Det kan medfølges av andre reaksjoner, deriblant humørendringer, angst eller søvnforstyrrelser og rastløshet. Da risikoen for seponeringsfenomen/rebound-fenomen er høyere hvis behandlingen seponeres brått, anbefales det å trappe ned dosen gradvis.

Brå seponering av diazepam-behandling hos pasienter som har en sykehistorie med epilepsi, eller andre pasienter med anfall kan føre til krampeanfall eller status epilepticus. Krampeanfall kan også observeres etter brå seponering hos personer med alkohol- eller narkotikamisbruk.

Behandlingens varighet

På starten av behandlingen kan det være nyttig å fortelle pasienten at behandlingen kommer til å være en begrenset tid, og forklare nøyaktig hvordan dosen skal reduseres gradvis. I tillegg er det viktig at pasienten vet om at det kan oppstå et rebound-fenomen. På den måten blir ikke pasienten like skremt av disse symptomene hvis de skulle oppstå i tilbaketrekkingsfasen.

Amnesi

Anterograd amnesi kan oppstå selv om benzodiazepiner gis innenfor normaldoseområdet, skjønt det merkes særlig ved høye doser. Tilstanden inntreffer oftest flere timer etter at pasienten har tatt legemidlet. For å redusere risikoen må pasientene sikres at de kan få 7-8 timer sammenhengende søvn (se også pkt. 4.8). Amnestiske effekter kan være forbundet med upassende atferd.

Psykiske og «paradoksale» reaksjoner

Paradoksale reaksjoner (som rastløshet, agitasjon, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raserianfall, mareritt, hallusinasjoner, psykoser, upassende atferd og andre virkninger på atferd) er blitt rapportert ved bruk av benzodiazepin. Slike reaksjoner kan ses hyppigere i behandling av barn og eldre pasienter. Behandlingen skal seponeres ved slike reaksjoner.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Benzodiazepiner skal ikke gis til barn uten at behovet er nøye vurdert. Behandlingen skal være så kort som mulig. Sikkerheten og virkningen av diazepam hos barn under 6 måneder har ikke blitt fastslått.

Eldre

Eldre og svekkede pasienter skal få redusert dose (se pkt. 4.2). På grunn av den muskelavslappende effekten er det risiko for at eldre pasienter faller, som kan føre til hoftebrudd.

Respirasjonssvikt

Det anbefales også lavere dose for pasienter med kronisk respirasjonssvikt, på grunn av risikoen for respirasjonsdepresjon. Svært langsom intravenøs injeksjon anbefales på grunn av risikoen for respirasjonshemming.

Nedsatt leverfunksjon

Benzodiazepiner er ikke indisert for behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, da de kan utvikle hepatisk encefalopati (se pkt. 4.3). Det kan være nødvendig å redusere dosen for pasienter med kronisk leversykdom.

Nedsatt nyrefunksjon

De vanlige forholdsreglene skal tas når pasienter med nedsatt nyrefunksjon behandles. Ved nyresvikt endres ikke halveringstiden til diazepam betydelig, og det er ikke nødvendig å justere dosen.

Benzodiazepiner anbefales ikke som primærbehandling for psykotisk sykdom.

Benzodiazepiner skal ikke brukes alene til behandling av depresjon eller angst forbundet med depresjon (det kan forårsake selvmord i slike pasienter). Pasienter i selvmordsrisiko skal ikke ha tilgang til store mengder diazepam på grunn av risikoen for overdose.

Hjelpestoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per ml, og er så godt som «natriumfritt».

Soyaolje

Diazepam Macure inneholder soyaolje. Dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya, må du ikke bruke dette legemiddelet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Hvis diazepam brukes sammen med andre sentralvirkende midler, må du være spesielt obs på farmakologien til midlene som brukes, særlig for midler som kan forsterke eller bli forsterket av virkningen til diazepam, slik som nevroleptika, anksiolytika/sedativa, hypnotika, antidepressiva, antiepileptika, sederende antihistaminer, antipsykotika, generell anestetika og analgetika. Slik samtidig bruk kan øke den sedative effekten og hemme respiratorisk og kardiovaskulær funksjon. Samtidig bruk av narkotiske smertestillende midler kan fremprovosere psykologisk avhengighet på grunn av økningen i den euforiske effekten.

Samtidig bruk som ikke anbefales

Alkohol

Pasientene skal ikke innta alkohol mens de behandles med diazepam, på grunn av additiv CNS-hemming og økt sedasjon (se pkt. 4.4).

Fenobarbital

Mekanisme: Additiv CNS-hemming.

Virkning: Økt risiko for sedasjon og respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.4).

Klozapin

Mekanisme: Farmakodynamisk synergi.

Virkning: Alvorlig hypotensjon, respirasjonsdepresjon, bevissthetstap og potensielt dødelig respirasjons- og/eller hjertestans (se pkt. 4.4).

Opioider

Samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler som diazepam, sammen med opioider øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død på grunn av den additive CNS-hemmende effekten. Dosen og varigheten av samtidig bruk bør derfor være begrenset (se pkt. 4.4).

Særlig forsiktighet ved samtidig bruk

Teofyllin

Mekanisme: Én foreslått mekanisme er konkurrerende binding av teofyllin til adenosinreseptorer i hjernen.

Virkning: Antagonistiske effekter på den farmakodynamiske virkningen til diazepam, f.eks. reduksjon av sederende og psykomotoriske effekter.

Farmakokinetiske interaksjoner

Diazepam metaboliseres hovedsakelig til de farmakologisk aktive metabolittene N-desmetyldiazepam, temazepam og oksazepam. Den oksidative metabolismen til diazepam medieres av CYP3A4- og CYP2C19-isoenzymer. Oksazepam og temazepam konjugeres også til glukuronsyre. CYP3A4- og/eller CYP2C19-hemmere kan forårsake en økning i diazepam-konsentrasjoner, mens enzykinduserende legemidler som rifampicin, *Hypericum perforatum* og enkelte antiepileptiske legemidler kan føre til betydelig reduserte plasmakonsentrasjoner av diazepam.

Det er blitt rapportert at diazepam fortrenses fra proteinbindende steder av natriumvalproat (økte serumnivåer: økt risiko for døsighet).

Samtidig bruk som ikke anbefales

Rifamyciner (rifampicin)

Mekanisme: Rifampicin er en potent induktor av CYP3A4 og øker metabolismen og clearance av diazepam i leveren betydelig. I en studie hos friske personer som fikk 600 mg eller 1,2 g rifampicin daglig i 7 dager, var clearance av diazepam omtrent firedoblet. Samtidig administrering av rifampicin fører til betydelig reduserte konsentrasjoner av diazepam.

Virkning: Redusert virkning av diazepam. Samtidig bruk av rifampicin og diazepam bør unngås.

Karbamazepin

Mekanisme: Karbamazepin er en kjent induktor av CYP3A4 og øker metabolismen av diazepam i leveren. Dette kan føre til plasmaclearance som er opptil 3 ganger større, og kortere halveringstid for diazepam.

Virkning: Redusert virkning av diazepam.

Fenytoin

Mekanisme – virkning på diazepam: Fenytoin er en kjent induktor av CYP3A4 og øker metabolismen av diazepam i leveren.

Mekanisme – virkning på fenytoin: Diazepam kan på en uforutsigbar måte øke eller redusere metabolismen av fenytoin, eller så kan det hende metabolismen ikke endrer seg.

Effekt på diazepam: Redusert effekt av diazepam.

Effekt på fenytoin: Økt eller redusert serumkonsentrasjon av fenytoin. Fenytoinkonsentrasjoner bør overvåkes nøyer når diazepam legges til eller seponeres.

Fenobarbital

Mekanisme: Fenobarbital er en kjent induktor av CYP3A4 og øker metabolismen av diazepam i leveren.

Virkning: Redusert virkning av diazepam.

Antivirale midler (atazanavir, ritonavir, delavirdin, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)

Mekanisme: Antivirale midler kan hemme diazepams CYP3A4-metabolske vei.

Virkning: Økt risiko for sedasjon og respirasjonsdepresjon. Samtidig bruk skal derfor unngås.

Azoler (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol)

Mekanisme: Økte plasmakonsentrasjoner av benzodiazepiner på grunn av hemming av den CYP3A4- og/eller CYP2C19-metabolske veien.

Flukonazol: Samtidig administrering av 400 mg flukonazol på første dag og 200 mg på andre dag økte AUC-verdien for én peroral dose på 5 mg diazepam med 2,5 ganger og forlenget halveringstiden fra 31 timer til 73 timer.

Vorikonazol: En studie på friske personer viste at 400 mg vorikonazol to ganger daglig på dag 1 og 200 mg to ganger daglig på dag 2 økte AUC-verdien for én peroral dose på 5 mg diazepam med 2,2 ganger og forlenget halveringstiden fra 31 timer til 61 timer.

Virkning: Økt risiko for bivirkninger og toksisitet av benzodiazepiner. Samtidig behandling bør unngås, eller så bør diazepam-dosen reduseres.

Fluvoksamin

Mekanisme: Fluvoksamin hemmer både CYP3A4 og CYP2C19, som fører til at den oksidative metabolismen av diazepam hemmes. Samtidig administrering av fluvoksamin fører til økt halveringstid og en økning i plasmakonsentrasjon for diazepam (AUC) på omtrent 190 %.

Virkning: Døsighet, svekkede psykomotoriske ferdigheter og hukommelse. I stedet bør benzodiazepiner som metaboliseres via en ikke-oksidativ vei, foretrekkes.

Særlig forsiktighet ved samtidig bruk

Kortikosteroider

Mekanisme: Kronisk bruk av kortikosteroider kan forårsake økt metabolisme av diazepam på grunn av induksjon av cytokrom P450-isoenzym CYP3A4 eller av enzymer som er ansvarlige for glukuronidering.

Virkning: Redusert virkning av diazepam.

Cimetidin

Mekanisme: Cimetidin hemmer metabolismen av diazepam i leveren, reduserer clearance og forlenger halveringstiden. I en studie der 300 mg cimetidin ble gitt fire ganger daglig i 2 uker, ble det observert en økning på 57 % i kombinerte plasmanivåer av diazepam og dets aktive metabolitt desmetyldiazepam, men reaksjonstid og andre motoriske og intellektuelle tester ble ikke påvirket.

Virkning: Økt virkning av diazepam og økt risiko for somnolens. Det kan være nødvendig å redusere diazepam-dosen.

Esomeprazol og omeprazol

Mekanisme: Esomeprazol og omeprazol hemmer diazepams CYP2C19-metabolske vei. Samtidig administrering av esomeprazol fører til forlenget halveringstid og en økning på omtrent 80 % i plasmakonsentrasjon for diazepam (AUC).

Omeprazol forlenger eliminasjonshalveringstiden til diazepam og øker plasmakonsentrasjonene (AUC) av diazepam med henholdsvis 10 % og 35 % hos personer med langsom og rask metabolisme. Virkning: Økt virkning av diazepam. Det kan være nødvendig å redusere diazepam-dosen.

Isoniazid

Mekanisme: Isoniazid hemmer diazepams CYP2C19- og CYP3A4-metabolske veier. Samtidig administrering av 90 mg isoniazid to ganger daglig i 3 dager førte til forlenget

eliminasjonshalveringstid for diazepam og en økning på 35 % i plasmakonsentrasjoner av diazepam (AUC).

Virkning: Økt virkning av diazepam.

Itrakonazol

Mekanisme: Økt plasmakonsentrasjon av diazepam på grunn av hemming av den CYP3A4-metabolske veien. I en studie hos friske personer som fikk 200 mg itraconazol daglig i 4 dager, økte AUC-verdien for én peroral dose på 5 mg diazepam med omtrent 15 %, men det fantes ingen klinisk signifikant interaksjon målt med psykomotoriske funksjonstester.

Virkning: Mulig økt virkning av diazepam.

Fluoksetin

Mekanisme: Fluoksetin hemmer metabolismen av diazepam via CYP2C19 og andre veier, noe som fører til økte plasmakonsentrasjoner og redusert clearance av diazepam.

Virkning: Økt virkning av diazepam. Samtidig bruk må overvåkes nøye.

Disulfiram

Mekanisme: Redusert metabolisme av diazepam, som fører til forlenget halveringstid og økte plasmakonsentrasjoner av diazepam. Elimineringen av diazepam's N-desmetyl-metabolitter er forsinket, som kan føre til utpregede sedative effekter.

Virkning: Økt risiko for CNS-hemming, slik som sedasjon.

Orale prevensjonsmidler

Mekanisme – virkning på diazepam: Hemming av oksidativ metabolisme av diazepam, med potensiell økt effekt.

Mekanisme – effekt på orale prevensjonsmidler: Det er blitt rapportert om gjennombruddsblødning, men ikke om at noen prevensjonsmidler har sviktet.

Grapefruktjus

Mekanisme: Grapefruktjus antas å hemme CYP3A4 og øke plasmakonsentrasjoner av diazepam. C_{max} øker 1,5 ganger og AUC 3,2 ganger.

Virkning: Mulig økt virkning av diazepam.

Andre

Levodopa

Mekanisme: Ikke kjent.

Virkning: I et par rapporter førte samtidig bruk av diazepam til redusert virkning av levodopa.

Ketamin

Mekanisme: Som et resultat av lignende oksidative prosesser hemmer diazepam på en kompetitiv måte metabolismen av ketamin. Premedisinering med diazepam fører til forlenget halveringstid for ketamin, som resulterer i økt virkning.

Virkning: Økt sedasjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner som ønsker å bli gravid eller forventer å bli gravid, bør oppmuntres til å ta kontakt med lege angående seponering av behandling.

Graviditet

Det finnes begrenset med data på bruk av diazepam hos gravide kvinner.

Risikoen for fødselsdefekter hos mennesker etter administrering av terapeutiske doser av benzodiazepiner tidlig i graviditeten er lav, men enkelte epidemiologiske studier antyder en økt risiko

for hareskår, som også er blitt observert i dyrestudier. Det har forekommet et par tilfeller av fødselsdefekter og mental retardasjon hos barn som ble eksponert for overdoser av eller forgiftning med benzodiazepiner før fødselen. Videre er det blitt observert CNS-defekter og funksjonsmessige mangler hos dyreaikom.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Diazepam skal bare gis til gravide kvinner når det er overbevisende belegg for det, og det skal gis lavest mulig dose i kortest mulig varighet. Hvis diazepam administreres i siste trimester av graviditeten eller i høye doser frem til fødsel, kan det forventes virkninger på det nyfødte barnet som hypotermi, hypotoni («floppy infant-syndrom»), ujevn hjerterytme, dårlig sugesevne og moderat respirasjonsdepresjon på grunn av dets farmakologiske virkning. I tillegg kan spedbarn hvis mødre tok benzodiazepiner jevnlig i siste del av graviditeten, utvikle fysisk avhengighet og ha risiko for abstinenssymptomer etter fødselen.

Amming

Diazepam skilles ut i morsmelk. Diazepam skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Dyrestudier har vist en reduksjon i fødselstall og redusert antall overlevende avkom hos rotter ved høye doser. Det finnes ingen tilgjengelige data om mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Diazepam har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette skyldes typisk svekkede motoriske evner, tremor, somnolens og fatigue (se pkt. 4.8). Eksponering kan oppstå umiddelbart etter oppstart av behandlingen og kan vare i flere dager etter seponering på grunn av diazepam's lange halveringstid.

4.8 Bivirkninger

Døsighet, emosjonell nummenhet, redusert årvåkenhet, forvirring, fatigue, svimmelhet, muskelsvakhet, ataksi eller dobbeltsyn oppstår hovedsakelig på starten av behandlingen, men går som regel over ved gjentatt administrering. Hos eldre kan forvirring oppstå ved høye doser. Det er risiko for fall og assosierte frakturer hos eldre pasienter som tar benzodiazepiner. Det er blitt rapportert om økt spyttsekresjon og bronkial sekresjon, særlig hos barn.

Amnesi

Anterograd amnesi kan oppstå ved høye terapeutiske doser, og risikoen øker jo større dosen er. Amnestiske effekter kan være forbundet med upassende atferd (se pkt. 4.4).

Avhengighet

Kronisk bruk (selv ved terapeutiske doser) kan føre til at det utvikles fysisk og psykisk avhengighet. Hvis behandlingen avbrytes, kan det føre til seponerings- eller rebound-fenomener (se pkt. 4.4). Det er blitt rapportert om misbruk av benzodiazepiner.

Respirasjonsdepresjon

Det kan utvikles respirasjonsdepresjon etter bruk av diazepam. Pasienter med særlig risiko er de pasienter som har en sykehistorie med respirasjonsdepresjon og søvnapnéyndrom (se pkt. 4.3).

Paradoksale reaksjoner

Paradoksale reaksjoner på administrering av benzodiazepiner karakteriseres ved økt pratsomhet, emosjonell utløsning, opphisselse, overdreven bevegelse og til og med fiendtlighet og raseri. Noen predisponerende faktorer omfatter ung og gammel alder, genetisk predisposisjon, alkoholisme og

psykiatriske forstyrrelser og/eller personlighetsforstyrrelser. Barn og eldre pasienter kan være mer predisponert for paradoksale reaksjoner på benzodiazepiner enn andre pasienter.

Bivirkningsfrekvenser er inndelt som følger:

Svært vanlige	($\geq 1/10$)
Vanlige	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige	($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
Sjeldne	($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
Svært sjeldne	($< 1/10\ 000$)
Ikke kjent	(kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Anafylakse
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Forvirring
	Sjeldne	Psykologiske og paradoksale reaksjoner som agitasjon, rastløshet, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raserianfall, hallusinasjoner, psykoser, hukommelsestap, mareritt, upassende atferd og andre uønskede effekter på atferd ¹ Emosjonell nummenhet, redusert årvåkenhet og depresjon ²
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Letargi
	Vanlige	Ataksi, svekkede motoriske evner, tremor
	Mindre vanlige	Anterograd amnesi ³ Konsentrasjonsvansker, balanseforstyrrelser, svimmelhet, hodepine, uklar tale
	Sjeldne	Bevisstløshet, insomni, dysartri
Øyesykdommer	Ikke kjent	Reversible synsforstyrrelser: tåkesyn, diplopi, nystagmus
Hjertesykdommer	Sjeldne	Bradykardi, hjertesvikt inkludert hjertestans
Karsykdommer	Sjeldne	Hypotensjon, synkope
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Respirasjonsdepresjon
	Sjeldne	Respirasjonsstans, økt bronkial sekresjon
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Gastrointestinale forstyrrelser (kvalme, oppkast, forstoppelse, diaré), økt salivasjon
	Sjeldne	Munntørrehet, økt appetitt
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Ikterus, endringer i leverparametere (økning i ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase)
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Allergiske hudreaksjoner (kløe, erytem, utslett)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Myasteni
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Urinretensjon, inkontinens

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Sjeldne	Gynekomasti, impotens, økt eller redusert libido
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Trøtthet, abstinenssymptomer (angst, panikk, palpitasjoner, svetting, tremorer, gastrointestinale forstyrrelser, irritabilitet, aggressivitet, forstyrret sansepersepsjon, muskelspasmer, generell malaise, tap av appetitt, paranoid psykose, delirium og epilepsianfall) ⁴
Undersøkelser	Svært sjeldne	Økning i transaminaser

¹ Det er kjent at disse oppstår med benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende midler. Disse bivirkningene kan være veldig alvorlige. Det er mest sannsynlig at de oppstår hos barn og eldre. Diazepam skal seponeres hvis slike symptomer oppstår (se pkt 4.4).

² Preeksisterende depresjon kan bli indusert ved bruk av benzodiazepin.

³ Kan oppstå ved terapeutiske doser. Risikoen øker ved høyere doser. Amnestiske effekter kan være forbundet med upassende atferd (se pkt. 4.4).

⁴ Sannsynligheten for og alvorlighetsgraden av abstinenssymptomer avhenger av behandlingens varighet, dosenivå og graden av avhengighet.

Generelt sett observeres det en ubetydelig til moderat reduksjon i blodtrykk hos både pasienter med normal hjertefunksjon og pasienter med iskemisk hjertefunksjon ved intravenøs injeksjon. Hypovolemiske pasienter er mest følsomme. Ved doser som ligner kraftig sedasjon (> 0,2 mg/kg), synker PO₂ kortvarig etter injeksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdose må det undersøkes om andre stoffer er involvert, f.eks. ved selvmordsforsøk.

Symptomer på overdose er mer uttalte hvis pasienten har inntatt alkohol eller legemidler som hemmer sentralnervesystemet.

Symptomer

Symptomer på mild overdose omfatter uklar tale, mental forvirring og letargi. I mer alvorlige tilfeller kan symptomer omfatte ataksi, dysartri, hypotensjon og hypotoni. Kraftig overdose kan føre til hemming av sentral sirkulasjon og respirasjonsdepresjon (cyanose, bevissthetstap som fører til respirasjonsstans, hjerrestans) og koma. Pasienten må legges inn på intensivavdelingen på sykehus. Det er blitt rapportert om alvorlig agitasjon i rekonvalesensperioden etter overdose.

Behandling

Behandlingen er symptomatisk og støttende. Vær særlig oppmerksom på respirasjons- og kardiovaskulære funksjoner ved intensiv pleie.

Bruk av flumazenil, en spesifikk benzodiazepin-antagonist, kan vurderes for å motvirke den sedative effekten av benzodiazepiner helt eller delvis. Flumazenil skal kun administreres under nøye overvåking. På grunn av flumazenils korte halveringstid kan symptomer på benzodiazepin-forgiftning komme tilbake etter kort tid. Derfor er det kritisk viktig å overvåke pasientens kliniske tilstand. Behandling med flumazenil kan være nyttig hos visse pasientgrupper, spesielt for å unngå å måtte bruke kunstig ventilasjon. Dette gjelder for eksempel for pasienter med eksisterende respirasjonssykdom eller truende respirasjonssvikt, eldre pasienter og barn.

Flumazenil er tiltenkt som et tillegg til, ikke som erstatning for, korrekt behandling av en benzodiazepin-overdose.

Vær oppmerksom på induksjon av abstinenssymptomer og krampeanfall, særlig hos pasienter som har brukt benzodiazepin lenge, og ved blandet forgiftning med midler som senker terskelen for anfall (f.eks. trisykliske antidepressiva).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Anksiolytika, benzodiazepinderivater, ATC-kode: N05BA01

Virkningsmekanisme

Diazepam er en agonist som binder seg til spesifikke benzodiazepin-reseptorer i hjernen og derved forsterker den normale overføringen av signalstoffet GABA. GABA hemmer overføringen av viktige signalstoffer og oppnår derved nevronal hemming. Den muskelavslappende effekten medieres via spinale synaptiske reflekser.

Farmakodynamiske effekter

Diazepam er et anksiolytikum som fungerer ved å lette angstsymptomer, rastløshet og spenning. I tillegg har diazepam en sederende og muskelavslappende effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Maksimal plasmakonsentrasjon inntreffer 1/2-1 time etter intramuskulær administrering av diazepam. Etter intravenøs administrering av 10 mg diazepam nås maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 600 ng/ml etter et par minutter. Den ekstra distribusjonen fører til en merkbar reduksjon i plasmakonsentrasjon som varer i 2-4 timer. Proteinbinding: 96-98 %. Distribusjonsvolum: 1,11 til 2,64 l/kg. Diazepam er lipidløselig med god vevspenetrering og krysser blod-hjerne-barrieren.

Eliminasjon

Metabolisme:

Diazepam metaboliseres hovedsakelig i leveren via hydroksylering og glukuronidering.

Halveringstiden til metabolitten N-desmetyldiazepam, som er biologisk aktiv, er 2-4 dager.

Halveringstid: Voksne: 20-50 timer, eldre: 70-100 timer. Barn: premature 40-110 timer, fullbårne nyfødte omtrent 30 timer, opptil 1 år omtrent 10 timer, over 1 år omtrent 20 timer.

Utskillelse:

Diazepam skilles hovedsakelig ut i urin som metabolitter, og omtrent 10 % skilles ut i avføring.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet i tillegg til virkninger som allerede er beskrevet i andre deler av preparatomtalen.

Redusert fertilitet

Reproduksjonsstudier på rotter viste redusert overlevelse etter fødsel hos avkom.

Teratogenisitet

Eksposering for diazepam i første trimester av drektigheten fører til økt risiko for hareskår hos museavkom og CNS-defekter og permanent atferdssvikt hos rotteavkom.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Soyaolje, rensset
Triglyserider av middels kjededelengde
Glyserol
Eggfosfolipider til injeksjon
Natriumoleat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Det kan oppstå uforlikeligheter med andre intravenøse oppløsninger. Diazepam Macure skal gis via infusjon bare med oppløsninger som er vist å være kompatible. I tillegg kan det oppstå adsorpsjon på infusjonsutstyr av plast.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter anbrudd: brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar ampullen i ytteresken for å beskytte mot lys.
Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse glassampuller på 2 ml i pakningsstørrelse på 10 ampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Hvis det er nødvendig med kontinuerlig infusjon, kan Diazepam Macure tilsettes i en dekstroseoppløsning 5 % eller 10 % for å oppnå en endelig diazepam-konsentrasjon som er innenfor området 0,08-0,20 mg/ml (dvs. 4-10 ml Diazepam Macure per 250 ml dekstroseoppløsning). Minste infusjonshastighet bør være 4 ml/t. En dekstroseoppløsning med Diazepam Macure tilført bør brukes innen 6 timer etter at den ble blandet, når den oppbevares på glassflaske. Det anbefales ikke å oppbevare den i en plastbeholder. Diazepam Macure kan blandes i alle forhold med Lipofundin MCT/LCT 10 % eller 20 %.

Diazepam Macure skal gis via infusjon bare med oppløsninger som er vist å være kompatible. Som med andre diazepam-injeksjoner kan det oppstå sorpsjon, inkludert adsorpsjon og absorpsjon, av diazepam til infusjonsutstyr av plast, særlig av PVC eller PU. Slik adsorpsjon oppstår i mindre grad med Diazepam Macure enn med vannholdige diazepam-injeksjonspreparater når blandet med dekstroseoppløsninger.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København NV
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-16648

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mai 2026

10. OPPDATERINGSDATO

20.05.2026