

 3. oktober 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Diazepam "Accord", tabletter 5 mg**

**0. D.SP.NR.**

29562

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diazepam "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 5 mg diazepam.

Hjælpestoffer

Hver 5 mg diazepamtablet indeholder 122 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Lysegul, meleret, rund, ca. 8,0 mm i diameter, flade tabletter med facetkant, præget med ’CY’ på den ene side og glat på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

* Kortvarig (2-4 uger) symptomatisk behandling af angst, der er alvorlig, invaliderende eller udsætter patienten for ekstrem gene.
* Symptomatisk behandling af akutte alkoholabstinenssymptomer.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Sædvanlig dosis**

For optimal virkning bør dosis omhyggeligt tilpasses den enkelte patient. Behandling bør initieres med den laveste effektive dosis i henhold til den specifikke tilstand.

For at opnå egnede doser på mindre end 5 mg diazepam, skal der anvendes alternative produkter.

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarighed skal være så kort som muligt. Generelt bør behandlingen ikke vare længere end 4 uger inklusive nedtrapningsfasen. Forlængelse ud over denne periode bør ikke ske uden revurdering af patientens status.

Patienten bør revurderes efter højst 4 uger og igen regelmæssigt herefter med henblik på at vurdere behovet for fortsat behandling.

*Langvarig kronisk brug frarådes*

Det kan i visse tilfælde være nødvendigt at forlænge behandlingen udover den maksimalt anbefalede behandlingstid. Hvis dette er tilfældet, bør dette ikke ske uden revurdering af patientens tilstand med særlig ekspertise.

*Nedtrapning*

Behandlingen bør altid nedtrappes gradvist. Patienter, der har taget benzodiazepiner i længere tid, kan have behov for en længere nedtrapningsfase.

Voksne

*Angst*

Sædvanlig dosis: 2-5 mg diazepam 2-3 gange daglig.

Maksimaldosis: I alvorlige tilfælde kan dosis øges gradvist op til 30 mg diazepam daglig fordelt på 2-4 doser. Dosis justeres individuelt.

*Alkoholabstinenssymptomer*

5-20 mg diazepam gentaget en gang i løbet af 2-4 timer om nødvendigt.

Særlige populationer

Personer i følgende patientgrupper bør kontrolleres regelmæssigt i begyndelsen af behandlingen. Monitorering under behandlingen er vigtig med henblik på at minimere dosis og/eller administrationshyppighed for at undgå overdosis som følge af akkumulation som f.eks. hos børn og unge, ældre patienter og patienter med nedsat leverfunktion.

For at opnå egnede doser på mindre end 5 mg diazepam skal alternative produkter anvendes.

*Ældre patienter*

Distribution, elimination og clearance er ændret hos ældre, hvilket resulterer i forlænget halveringstid. Dosis bør derfor reduceres til 50 % af den normalt anbefalede voksendosis.

Disse patienter bør kontrolleres regelmæssigt ved starten af behandlingen med henblik på at minimere dosis og/eller administrationshyppighed for at undgå overdosering som følge af akkumulation.

Startdosis: 2 mg til 2,5 mg en til to gange daglig. Øges gradvist efter behov og tolerance.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er sædvanligvis ikke nødvendig. Forsigtighed bør dog udvises ved behandling med diazepam hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Dosis skal reduceres hos personer med cirrose og nedsat leverfunktion. Patienter med alvorligt nedsat leverfunktion må ikke behandles med diazepam som følge af risiko for hepatisk encephalopati (se pkt. 4.3).

Diazepam anbefales ikke til behandling af angst og akut alkoholabstinenssymptomer hos børn og unge (se pkt. 4.1), da sikkerhed og virkning ikke er fastslået. Der er ingen tilgængelige data.

**Administration**

Oral administration.

**4.3 Kontraindikationer**

##### Diazepam "Accord" er kontraindiceret til patienter med:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Myasthenia gravis.
* Søvnapnøsyndrom.
* Svær leverinsufficiens.
* Akut respirationsdepression.
* Akut forgiftning med andre CNS-aktive stoffer (fx hypnotika, analgetika, antidepressiva, antipsykotika).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Samtidig brug af alkohol/CNS-hæmmende lægemidler

##### Samtidig brug af diazepam og alkohol og/eller CNS-hæmmende lægemidler bør undgås. Samtidig anvendelse kan potentielt øge diazepams kliniske virkninger herunder eventuelt svær sedation, klinisk relevant respiratorisk og/eller kardiovaskulær hæmning (se pkt. 4.5).

Risiko ved samtidig anvendelse af opioider:

Samtidig brug af diazepam og opioider kan resultere i sedering, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordinering af benzodiazepiner og opioider forbeholdes patienter, for hvem der ikke er mulighed for alternative behandlingsmuligheder.

Hvis der træffes beslutning om at ordinere benzodiazepiner samtidig med opioider, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden skal være så kort som muligt.

Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation (se pkt. 4.5).

##### Anamnese med alkohol- eller stofmisbrug

##### Diazepam bør anvendes med yderste forsigtighed hos patienter med alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen.

##### Tolerans

##### Der kan udvikles nogen reduktion af den hypnotiske virkning af benzodiazepiner efter gentagen anvendelse i få uger.

##### Afhængighed

##### Behandling med diazepam kan føre til psykisk eller fysisk afhængighed. Risikoen øges ved brug af høje doser og ved længerevarende behandling. Risikoen er også større hos patienter med alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen eller hos personer med udtalte personlighedsforstyrrelser. Regelmæssig monitorering af sådanne patienter er nødvendig og rutinemæssig ordination bør undgås og behandlingen bør seponeres gradvist.

##### Seponering

##### Når fysisk afhængighed er udviklet, vil en brat seponering af behandlingen være ledsaget af abstinenssymptomer. Disse kan være hovedpine, muskelsmerter, udtalt angst, spænding, rastløshed, konfusion og irritabilitet. I alvorlige tilfælde kan følgende symptomer forekomme: derealisering, depersonalisering, lydoverfølsomhed, følelsesløshed og prikken i ekstremiteterne, overfølsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiske krampeanfald.

##### *Rebound insomni og angst*

##### Et forbigående syndrom hvor symptomerne, der medførte behandling med et benzodiazepin, forekommer igen i forstærket form, kan forekomme ved seponering af behandlingen. Det kan være ledsaget af andre reaktioner herunder humørændringer, angst eller søvnforstyrrelser og rastløshed. Da risikoen for seponeringsfænomen/reboundfænomen er større efter abrupt seponering af behandlingen, anbefales en gradvis nedtrapning af dosis.

##### Abrupt seponering af behandlingen med diazepam hos patienter med epilepsi eller andre patienter med krampeanfald i anamnesen kan medføre kramper eller status epilepticus. Kramper kan også ses efter abrupt seponering hos personer med alkohol- eller stofmisbrug.

##### Seponering bør ske gradvist med henblik på at minimere risikoen for abstinenssymptomer.

Når der anvendes benzodiazepiner med lang virkningstid, er det vigtigt at advare mod at skifte til benzodiazepin med kort virkningstid, da der kan udvikles abstinenssymptomer.

##### Amnesi

##### Anterograd amnesi kan forekomme, selvom benzodiazepiner anvendes inden for normalt dosisinterval, men det ses dog især ved høje doser. Tilstanden forekommer hyppigst flere timer efter indtagelsen af produktet. For at reducere risikoen bør patienter derfor sikre sig, at de kan få 7-8 timer uafbrudt søvn (se også pkt. 4.8). Amnestiske virkninger kan være forbundet med upassende adfærd.

##### Psykiske og "paradoksale" reaktioner

##### Paradoksale reaktioner (såsom rastløshed, uro, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raserianfald, mareridt, hallucinationer, psykoser, upassende adfærd og andre adfærdsmæssige bivirkninger) er rapporteret ved anvendelse af benzodiazepiner. Sådanne reaktioner ses muligvis oftere ved behandling af børn og ældre patienter og bør medføre afbrydelse af behandlingen.

##### Særlige patientgrupper

##### Benzodiazepiner bør ikke administreres til børn uden omhyggelig vurdering af behovet herfor. Varigheden af behandlingen bør holdes på et minimum.

##### Ældre og svækkede patienter skal have en reduceret dosis (se pkt. 4.2). På grund af den muskelafslappende virkning er der en risiko for fald og som konsekvens heraf hoftefrakturer hos ældre.

##### En lavere dosis anbefales ligeledes hos patienter med kronisk respirationsinsufficiens på grund af risiko for respirationsdepression.

##### Benzodiazepiner er ikke indiceret til behandling af patienter med alvorlig leverinsufficiens, da disse kan udvikle hepatisk encephalopati. Hos patienter med kronisk leversygdom kan en dosisreduktion være påkrævet.

##### Der bør tages de sædvanlige forholdsregler ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion. Ved nyresvigt er halveringstiden af diazepam ikke signifikant ændret og dosisjustering er ikke nødvendigt.

##### Benzodiazepiner frarådes som primær behandling af psykotisk sygdom.

##### Benzodiazepiner bør ikke anvendes alene til behandling af depression eller angst forbundet med depression (selvmord kan udløses hos sådanne patienter).

##### Potentielt suicidale personer bør ikke have adgang til store mængder diazepam på grund af risikoen for overdosering.

##### Diazepam "Accord" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

##### **Farmakodynamiske interaktioner**

##### Hvis diazepam anvendes sammen med andre centralt virkende stoffer, skal der udvises særlig opmærksomhed over for de anvendte stoffers farmakologi, især ved stoffer, der kan forstærke eller blive forstærket af diazepams virkning såsom neuroleptika, anxiolytika/sedativa, hypnotika, antidepressiva, antiepileptika, sederende antihistaminer, antipsykotika, anæstetika til fuld narkose og narkotiske analgetika. En sådan samtidig anvendelse kan øge den sedative virkning og medføre en hæmning af respirationen og kardiovaskulære funktioner. Samtidig anvendelse af narkotiske analgetika kan fremkalde psykisk afhængighed på grund af øgning af den euforiske virkning.

##### Samtidig brug frarådes

##### *Alkohol*

##### Der bør ikke indtages alkohol under behandling med diazepam på grund af additiv CNS-hæmning og øget sedation (se pkt. 4.4).

*Opioider*

Samtidig brug af benzodiazepiner og opioider øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af additiv CNS-depressiv virkning. Doseringen og varigheden af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

##### *Phenobarbital*

##### Mekanisme: Additiv CNS-hæmning.

##### Virkning: Øget risiko for sedation og respirationsdepression.

##### *Clozapin*

##### Mekanisme: Farmakodynamisk synergi.

Virkning: Alvorlig hypotension, respirationsdepression, bevidstløshed og potentielt dødelig respirations- og/eller hjertestop. Samtidig anvendelse frarådes derfor og bør undgås.

Særlig forsigtighed ved samtidig anvendelse

*Theophyllin*

Mekanisme: En foreslået mekanisme er kompetitiv binding af theophyllin til adenosinreceptorer i hjernen.

Virkning: Antagonistisk virkning på diazepams farmakodynamiske virkning, fx. reduktion af den sederende og psykomotoriske virkning.

*Muskelrelaksantia (suxamethon, tubocurarin)*

Mekanisme: Mulig farmakodynamisk antagonisme.

Virkning: Ændret intensitet af neuromuskulær blokade.

**Farmakokinetiske interaktioner**

Diazepam metaboliseres hovedsageligt til de farmakologisk aktive metabolitter N-desmethyldiazepam, temazepam og oxazepam. Diazepams oxidative metabolisme er medieret af CYP3A4 og CYP2C19 isoenzymer. Oxazepam og temazepam konjugeres herudover til glukuronsyre. CYP3A4- og/eller CYP2C19-hæmmere kan foranledige en øgning af koncentrationen af diazepam, mens enzym-inducerende lægemidler såsom rifampicin, hypericum perforatum og visse antiepileptika kan medføre væsentligt reducerede plasmakoncentrationer af diazepam.

Samtidig brug frarådes

*Induktorer*

*Rifamyciner (rifampicin).*

Mekanisme: Rifampicin er en potent induktor af CYPA4 og øger i væsentlig grad diazepams hepatiske metabolisme og clearance. I en undersøgelse med raske forsøgspersoner, som fik 600 mg eller 1,2 g rifampicin daglig i 7 dage, var diazepams clearance øget ca. 4 gange. Samtidig administration af rifampicin medfører væsentligt reducerede koncentrationer af diazepam.

Virkning: Reduceret virkning af diazepam. Samtidig anvendelse af rifampicin og diazepam bør undgås.

*Carbamazepin*

Mekanisme: Carbamazepin er en kendt induktor af CYP3A4 og øger diazepams hepatiske metabolisme. Dette kan medføre en op til 3 gange større plasmaclearance og en kortere halveringstid af diazepam.

Virkning: Reduceret virkning af diazepam.

*Phenytoin*

Mekanisme – virkning på diazepam: Phenytoin er en kendt induktor af CYP3A4 og øger diazepams hepatiske metabolisme.

Mekanisme – virkning på phenytoin: Diazepam kan på uforudsigelig vis øge eller reducere phenytoins metabolisme eller metabolismen kan forblive uændret.

Virkning på diazepam: Reduceret virkning af diazepam.

Virkning på phenytoin: Øget eller reduceret serumkoncentration af phenytoin. Phenytoin-koncentrationer skal monitoreres tættere, når diazepam tilføjes eller seponeres.

*Phenobarbital*

Mekanisme: Phenobarbital er en kendt induktor af CYP3A4 og øger diazepams hepatiske metabolisme.

Virkning: Reduceret virkning af diazepam.

*Inhibitorer*

*Antivirale stoffer (atazanavir, ritonavir, delavirdin, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)*

Mekanisme: Antivirale stoffer kan hæmme diazepams CYP3A4-metaboliske vej.

Virkning: Øget risiko for sedation og respirationsdepression. Samtidig anvendelse bør derfor undgås.

*Azoler (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol)*

Mekanisme: Øget plasmakoncentration af benzodiazepiner som følge af hæmning af den CYP3A4- og/eller CYP2C19-metaboliske vej.

Fluconazol: Samtidig administration af 400 mg fluconazol første dag og 200 mg anden dag øgede AUC af en enkelt oral dosis af 5 mg diazepam 2,5 gange og forlængede halveringstiden fra 31 timer til 73 timer.

Voriconazol: En undersøgelse med raske forsøgspersoner viste, at 400 mg voriconazol to gange daglig første dag og 200 mg to gange daglig anden dag øgede AUC af en enkelt oral dosis af 5 mg diazepam 2,2 gange og forlængede halveringstiden fra 31 timer til 61 timer.

Virkning: Øget risiko for bivirkninger og toksicitet af benzodiazepiner. Samtidig behandling bør undgås eller dosis af diazepam reduceres.

*Fluvoxamin*

Mekanisme: Fluvoxamin hæmmer både CYP3A4 og CYP2C19, hvilket medfører hæmning af diazepams oxidative metabolisme. Samtidig administration af fluvoxamin resulterer i en øget halveringstid og en øgning af diazepams plasmakoncentration (AUC) på ca. 190 %.

Virkning: Døsighed, nedsat psykomotorisk færdighed og hukommelse. Der bør i stedet fortrinsvist anvendes benzodiazepiner, der metaboliseres ad non-oxidativ vej.

Særlig forsigtighed ved samtidig anvendelse

*Induktorer*

*Kortikosteroider*

Mekanisme: Kronisk anvendelse af kortikosteroider kan medføre øget metabolisme af diazepam på grund af induktion af cytochrom P450 isoenzym CYP3A4 eller af enzymer, der er ansvarlige for glukuronidering.

Virkning: Reduceret virkning af diazepam.

*Inhibitorer*

*Cimetidin*

Mekanisme: Cimetidin hæmmer den hepatiske metabolisering af diazepam, reducerer dets clearance og forlænger dets halveringstid. I en undersøgelse hvor 300 mg cimetidin blev administreret fire gange daglig i 2 uger, sås en øgning på 57 % af de kombinerede plasmaniveauer af diazepam og dets aktive metabolit desmethyldiazepam, men reaktionstiden og andre motoriske og intellektuelle tests forblev upåvirkede.

Virkning: Øget virkning af diazepam og øget risiko for døsighed. Reduktion af diazepamdosis kan være påkrævet.

*Omeprazol*

Mekanisme: Omeprazol hæmmer diazepams CYP2C19 metaboliseringsvej. Omeprazol forlænger diazepams eliminationshalveringstid og forøger diazepams plasmakoncentrationer (AUC) med omtrent 30-120 %. Denne påvirkning ses hos CYP2C19 extensive metabolisers (hurtige omsættere) men ikke hos slow metabolisers (langsomme omsættere) med lav diazepam-clearance.

Virkning: Øget virkning af diazepam. Reduktion af diazepamdosis kan være påkrævet.

*Esomeprazol*

Mekanisme: Esomeprazol hæmmer diazepams CYP2C19-metaboliske vej. Samtidig administration af ezomeprazol resulterer i en forlænget halveringstid og en ca. 80 % stigning i diazepams plasmakoncentration (AUC).

Virkning: Øget virkning af diazepam. Reduktion af diazepamdosis kan være påkrævet.

*Isoniazid*

Mekanisme: Isoniazid hæmmer diazepams CYP2C19- og CYP3A4-metaboliske vej. Samtidig administration af 90 mg isoniazid to gange daglig i 3 dage resulterede i en forlænget eliminationshalveringstid af diazepam og i en stigning i diazepams plasmakoncentration (AUC) på 35 %.

Virkning: Øget virkning af diazepam.

*Itraconazol*

Mekanisme: Øget plasmakoncentration af diazepam på grund af hæmning af den CYP3A4-metaboliske vej. I en undersøgelse med raske forsøgspersoner, der fik 200 mg itraconazol daglig i 4 dage, øgedes AUC af en oral enkeltdosis af 5 mg diazepam med ca. 15 %, men der var ingen klinisk signifikant interaktion målt ved psykomotoriske præstationsundersøgelser.

Virkning: Mulig øget virkning af diazepam.

*Fluoxetin*

Mekanisme: Fluoxetin hæmmer metaboliseringen af diazepam via CYP2C19 og andre veje, hvilket resulterer i øgede plasmakoncentrationer og nedsat clearance af diazepam.

Virkning: Øget virkning af diazepam. Samtidig anvendelse skal monitoreres tæt.

*Disulfiram*

Mekanisme: Reduceret metabolisering af diazepam, der medfører forlænget halveringstid og øget plasmakoncentration af diazepam. Eliminationen af diazepams N-desmethylmetabolitter forhales, hvilket kan medføre udtalt sedativ virkning.

Virkning: Øget risiko for CNS-hæmning såsom sedation.

*Orale kontraceptiva*

Mekanisme – virkning på diazepam: Hæmning af diazepams oxidative metabolisme.

Mekanisme – virkning på orale kontraceptiva: Samtidig administration af diazepam og kombinerede orale kontraceptiva vides at medføre gennembrudsblødning. Mekanismen af denne reaktion kendes ikke.

Virkning på diazepam: Øget virkning af diazepam.

Virkning på orale kontraceptiva: Der er rapporteret gennembrudsblødning, men intet kontraceptivt svigt.

*Grapefrugtjuice*

Mekanisme: Grapefrugtjuice menes at hæmme CYP3A4 og øge plasmakoncentrationen af diazepam. Cmax øges 1,5 gange og AUC 3,2 gange.

Virkning: Mulig øget virkning af diazepam.

*Andet*

*Cisaprid*

Mekanisme: Fremskyndet absorption af diazepam.

Virkning: Forbigående øgning af den sedative virkning af oralt administreret diazepam.

*Levodopa*

Mekanisme: Ukendt.

Virkning: Samtidig anvendelse af diazepam resulterede i en reduceret virkning af levodopa i nogle få rapporter.

*Valproinsyre*

Mekanisme: Valproat fortrænger diazepam fra dets plasma-albuminbindingssteder og hæmmer dets metabolisering.

Virkning: Øgede serumkoncentrationer af diazepam.

*Ketamin*

Mekanisme: Som følge af ens oxidative processer hæmmer diazepam kompetitivt metaboliseringen af ketamin. Præmedicinering med diazepam medfører forlænget halveringstid af ketamin med øget virkning til følge.

Virkning: Øget sedation.

**4.6 Graviditet og amning**

##### Kvinder i den fødedygtige alder

##### Enhver kvinde, der ønsker at blive gravid eller forventer at være det, skal tilskyndes at kontakte lægen vedrørende afbrydelse af behandlingen.

Graviditet

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af diazepam til gravide kvinder.

Risikoen for misdannelser hos mennesker efter indgivelse af terapeutiske doser benzodiazepiner under tidlig graviditet forekommer lav, selv om nogle epidemiologiske undersøgelser angiver en øget risiko for ganespalte. Der har været tilfælde af misdannelser og mental retardering hos børn, der blev udsat prenatalt for overdoser eller forgiftning med benzodiazepiner.

Hvis diazepam, på tvingende indikation, administreres i sidste trimester af graviditeten eller i høje doser op til fødselstidspunktet, kan der forventes virkninger hos den nyfødte såsom hypotermi, hypotoni ("Floppy Infant Syndrom"), uregelmæssig hjerterytme, dårlig sutteevne og moderat respirationsdepression på grund af stoffets farmakologiske virkning.

Herudover kan spædbørn af mødre, der har taget benzodiazepiner regelmæssigt i den sidste del af graviditeten, udvikle fysisk afhængighed og have risiko for abstinenssymptomer efter fødslen.

Diazepam bør kun anvendes til gravide kvinder på tvingende indikation med den lavest mulige dosis i kortest mulig tid.

Amning

Diazepam udskilles i modermælk. Diazepam bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Dyreforsøg har vist et fald i fødselshyppighed og et reduceret antal overlevende afkom hos rotter ved høje doser. Der foreligger ingen data fra mennesker.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

##### Mærkning.

##### Diazepam påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i væsentlig grad.

##### Dette skyldes typisk reducerede motoriske evner, tremor, somnolens, amnesi, nedsat koncentration og træthed (se pkt. 4.8).

##### Påvirkningen kan ses umiddelbart efter behandlingsstart og kan vare i flere dage efter seponeringen på grund af diazepams lange halveringstid.

**4.8 Bivirkninger**

##### Døsighed, emotionel følelsesløshed, nedsat årvågenhed, konfusion, træthed, svimmelhed, muskelsvaghed, ataxi eller dobbeltsyn forekommer hovedsageligt i starten af behandlingen, men forsvinder sædvanligvis ved gentagen administration. Hos ældre kan forvirringstilstande indtræffe ved høje doser. Der er en risiko for fald og associerede frakturer hos ældre patienter, der anvender benzodiazepiner

##### Der er rapporteret øget spyt- og bronkialsekretion, især hos børn.

##### Amnesi

##### Anterograd amnesi kan forekomme ved høje terapeutiske doser og risikoen øges med højere doser. Amnestiske virkninger kan være associeret med upassende adfærd (se pkt. 4.4).

##### Afhængighed

##### Kronisk anvendelse (selv ved terapeutiske doser) kan medføre udvikling af fysisk og psykisk afhængighed: Afbrydelse af behandlingen kan medføre seponerings- eller rebound-fænomen (se pkt. 4.4). Der er rapporteret om misbrug af benzodiazepiner.

##### Hyppigheden af bivirkningerne opdeles efter følgende konvention

##### Meget almindelig (≥1/10)

##### Almindelig (≥1/100 til <1/10)

##### Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

##### Sjælden (1/10.000 til </1.000)

##### Meget sjælden (<1/10.000)

##### Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger**  |
| Blod- og lymfesystem | SjældenMeget sjælden  | BloddyskrasiLeukopeni  |
| Immunsystemet  | Meget sjælden  | Anafylaksi |
| Psykiske forstyrrelser  | Almindelig  | Forvirring |
| Sjælden  | Psykiske og paradoksale reaktioner såsom ophidselse, rastløshed, uro, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestilling, raserianfald, hallucinationer, psykoser, hukommelsestab, mareridt, upassende adfærd og andre uønskede adfærdsmæssige virkninger.1Emotionel følelsesløshed, nedsat årvågenhed og depression.2  |
| Nervesystemet  | Meget almindelig  | Døsighed |
| Almindelig | Ataxi, nedsat motorik, tremor. |
| Ikke almindelig  | Anterograd amnesi.3 Koncentrationsbesvær, balanceforstyrrelser, svimmelhed, hovedpine, sløret tale.  |
| Sjælden  | Bevidstløshed, insomni, dysartri. |
| Øjne  | Ikke kendt  | Reversible synsforstyrrelser: sløret syn, diplopi, nystagmus |
| Hjerte  | Sjælden  | Bradykardi, hjertesvigt inklusive hjertestop  |
| Vaskulære sygdomme  | Sjælden  | Hypotension, synkope |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke almindelig  | Respiratorisk depression |
| Sjælden  | Respirationsstop, øget bronkialsekretion |
| Mave-tarm-kanalen  | Ikke almindelig | Gastrointestinale forstyrrelser (kvalme, opkastning, obstipation, diarré), øget spytsekretion |
| Sjælden | Mundtørhed, øget appetit |
| Lever og galdeveje  | Sjælden | Gulsot, ændringer af leverparametre (stigning i ALAT, ASAT, alkalisk phosphatase) |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Allergiske hudreaktioner (pruritus, erythem, udslæt) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Myasteni |
| Nyrer og urinveje  | Sjælden | Urinretention, inkontinens |
| Det reproduktive system og mammae | Sjælden | Gynækomasti, impotens, øget eller reduceret libido |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Træthed, abstinenssymptomer (angst, panik, palpitationer, svedudbrud, tremor, gastrointestinale forstyrrelser, irritabilitet, aggressivitet, forstyrret sensorisk perception, muskelspasmer, generel utilpashed, appetitløshed, paranoid psykose, delirium og epileptiske anfald).4  |
| Undersøgelser | Meget sjælden | Stigning i transaminaser |

1 Vides at forekomme ved anvendelse af benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende stoffer. Disse reaktioner kan være ret alvorlige. De forekommer med større sandsynlighed hos børn og ældre. Diazepam bør seponeres, hvis sådanne symptomer forekommer (se pkt. 4.4).

2 Præeksisterende depression kan fremkaldes under anvendelse af benzodiazepiner.

3 Kan forekomme ved terapeutiske doser. Risikoen øges ved højere doser. Amnestiske virkninger kan være associeret med upassende adfærd (se pkt. 4.4).

4 Sandsynligheden og sværhedsgraden af abstinenssymptomer afhænger af behandlingsvarigheden, dosisniveau og graden af afhængighed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

##### Ved ethvert tilfælde af overdosering bør det vurderes om flere stoffer er involveret, f.eks. ved selvmordsforsøg. Symptomer på en overdosis er mere udtalt ved tilstedeværelsen af alkohol eller lægemidler, som medfører en hæmning af centralnervesystemet.

##### Symptomer

##### Symptomer på en let overdosering omfatter sløvhed, mental konfusion og letargi. I mere alvorlige tilfælde kan symptomer inkludere ataxi, dysartri, hypotension og hypotoni. Alvorlig overdosering kan medføre hæmning af det centrale kredsløb og respirationsdepression (cyanose, bevidstløshed, som medfører respirationsstop, hjertestop) og koma. Indlæggelse på intensivafdeling er påkrævet. I rekonvalescensperioden efter en overdosis er der rapporteret svær ophidselse.

##### Behandling

##### Efter overdosering af orale benzodiazepiner kan induktion af opkastning overvejes (inden for en time), hvis patienten er ved bevidsthed, ellers kan ventrikelskylning foretages med beskyttelse af luftveje, hvis patienten er bevidstløs. Der kan gives aktivt kul med henblik på reduktion af absorption i de tidlige faser af forgiftning. Behandlingen er herudover symptomatisk og understøttende. Der bør især fokuseres på respiratoriske og kardiovaskulære funktioner på intensivafdeling.

##### Anvendelse af flumazenil, en specifik benzodiazepinantagonist, kan overvejes for fuldstændig eller delvis modvirkning af benzodiazepiners sedative virkning. Flumazenil bør kun administreres under tæt monitorering. På grund af flumazenils korte halveringstid kan symptomer på en benzodiazepin-forgiftning forekomme igen efter kort tid. Derfor er monitorering af patientens kliniske tilstand af største vigtighed. Behandling med flumezanil kan være nyttig hos visse patientgrupper, især med henblik på at undgå behovet for kunstig ventilation. Dette gælder f.eks. patienter med eksisterende respirationssygdom eller truende respirationsinsufficiens, ældre patienter og børn.

##### Flumezanil er beregnet som tillæg til, men ikke som en erstatning for, behørig behandling af en overdosering af benzodiazepin.

##### Opmærksomhed bør henledes på induktion af abstinenssymptomer og kramper, især hos langtidsbrugere af benzodiazepin og ved blandet forgiftning med stoffer, der sænker krampetærsklen (fx. tricykliske antidepressiva).

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

##### ATC-kode: N 05 BA 01. Anxiolytika, benzodiazepinderivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

##### Virkningsmekanisme

##### Diazepam er en agonist, der binder sig til specifikke benzodiazepinreceptorer i hjernen, hvorved den normale transmission af signalsubstansen GABA forstærkes. GABA hæmmer transmissionen af vigtige signalsubstanser, hvorved en neuronal hæmning opnås. Den muskelrelakserende effekt medieres via spinale synaptiske reflekser.

##### Farmakodynamisk virkning

##### Diazepam er et anxiolytikum, der virker ved at dæmpe angstsymptomerne uro, rastløshed og spænding. Endvidere har diazepam en sederende og muskelrelakserende virkning.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

##### Absorption

##### Diazepam absorberes hurtigt og fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen. Maksimal plasmakoncentration opnås inden for 30-90 minutter efter oral administration. Absorptionen er forsinket og falder ved administration sammen med et moderat fedtholdigt måltid. Ved tilstedeværelsen af føde er den gennemsnitlige forsinkelse ca. 45 minutter sammenlignet med 15 minutter under faste. Der er ligeledes en øgning i den gennemsnitlige tid til opnåelse af maksimal plasmakoncentration til ca. 2,5 timer ved tilstedeværelsen af føde sammenlignet med 1,25 timer ved faste. Dette resulterer i et gennemsnitligt fald i Cmax på 20 % i tillæg til et fald på 27 % i AUC (interval 15 % til 50 %) ved administration sammen med føde.

##### Fordeling

##### Diazepam og dets metabolitter er i høj grad bundet til plasmaproteiner (diazepam 98 %). Diazepam og dets metabolitter krydser blod-hjernebarrieren og placenta og genfindes ligeledes i modermælk i koncentrationer på omtrentlig en tiendedel af koncentrationen i moderens plasma (se pkt. 4.6). Det tilsyneladende distributionsvolumen er 1-2 l/kg.

##### Metabolisme

##### Diazepam metaboliseres hovedsageligt til de farmakologisk aktive metabolitter N-desmethyldiazepam, temazepam og oxazepam.

##### Diazepams oxidative metabolisme er medieret af CYP3A4 og CYP2C19 isoenzymer. Oxazepam og temazepam konjugeres herudover til glukuronsyre.

##### Halveringstiden for metabolitten N-desmethyldiazepam, som er biologisk aktiv, er 2-4 døgn.

##### Elimination

##### Faldet i plasma-koncentration-tid profilen efter oral administration er bifasisk med en initial hurtig og ekstensiv fordelingsfase, der efterfølges af en forlænget terminal eliminationsfase (halveringstid op til 48 timer). Den terminal eliminationshalveringstid af den aktive metabolit N-desmethyldiazepam er op til 100 timer. Diazepam og dets metabolitter udskilles hovedsageligt i urinen og fortrinsvist i deres konjugerede form, og ca. 10 % udskilles i fæces. Diazepams clearance er 20-30 ml/min.

##### *Farmakokinetik i særlige kliniske situationer*

##### Eliminationshalveringstiden kan være forlænget hos nyfødte, hos ældre og hos patienter med leversygdom. Ved nyresvigt er halveringstiden af diazepam ikke signifikant ændret og dosisjustering er ikke nødvendigt.

##### Ved nyresvigt er diazepams halveringstid ikke ændret klinisk signifikant.

##### *Overvægtige patienter*

##### Forskellige undersøgelser har vist at kinetikken er ændret i overvægtige patienter i forhold til normalvægtige. I en undersøgelse, hvor forsøgspersonerne fik 2 mg diazepam om aftenen i 30 dage, var akkumuleringen forsinket og halveringstiden af den akkumulerede mængde diazepam hos overvægtige forsøgspersoner var forlænget i forhold til normalvægtige (7,8 dage vs. 3,1 dag). Den akkumulerede mængde af den aktive metabolit desmethyl-diazepam var ligeledes signifikant forlænget. Diazepams plasmaeliminationshalveringstid var forlænget til 82 timer hos overvægtige forsøgspersoner. Den ændrede farmakokinetik ved langtidsbehandling af overvægtige patienter skyldes formodentlig distributionsvolumen.

##### Disse data indikerer, at overvægtige patienter kræver signifikant længere behandlingstid end normalvægtige patienter før den maksimale virkning af lægemidlet indtræder ved langtidsbehandling. Tilsvarende kan den terapeutiske virkning og bivirkninger, inklusive abstinenssymptomer, forekomme i længere perioder efter afbrydelse af en længerevarende behandling af overvægtige patienter.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

##### Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

##### Nedsat fertilitet

##### Reproduktionsundersøgelser hos rotter viste fald i antallet af drægtigheder og i antal overlevende afkom efter administration af diazepam før og under parring og under gestation og diegivning.

##### Teratogenicitet

##### Eksponering for diazepam i første trimester medfører en øget risiko for læbe-ganespalte (mus), CNS-anomalier og permanente funktionsforstyrrelser hos afkommet (rotter).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

##### Lactosemonohydrat

##### Majsstivelse

##### Natriumstivelsesglycolat (type A)

##### Talcum

##### Magnesiumstearat

Gul jernoxid

**6.2 Uforligeligheder**

##### Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

##### 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

##### Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC-aluminiumblister, i karton

Pakningsstørrelser: 10, 20, 25, 28, 30, 40, 50, 60, 90 og 100 stk.

HDPE-beholder med børnesikret PP-hætte.

Pakningsstørrelser: 25, 30 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

##### Ingen særlige krav til bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

55230

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. januar 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. oktober 2019