

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Stesolid 2 mg og 5 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Díazepam 2 mg og 5 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun

Stesolid 2 mg inniheldur 56,8 mg af laktósaeinhýdrati.

Stesolid 5 mg inniheldur 100 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

2 mg: hvít tafla með deiliskoru og merkt CCC.

5 mg: hvít tafla með deiliskoru og merkt CL-D.

Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Stesolid er ætlað til meðferðar við kvíða og óróleika, síbeygjukrömpum (spasticity) og fráhrarfseinkennum áfengissýki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir:

2-5 mg þrisvar á dag.

Meðferðarlengd

Meðferð skal vera eins stutt og hægt er (sjá kafla 4.4). Sjúkling skal endurmeta eftir ekki meira en 4 vikur og reglulega eftir það til að meta þörf fyrir áframhaldandi meðferð, einkum ef sjúklingur er einkennalaus. Almennt skal meðferð ekki vera meira en 8 til 12 vikur, að meðtöldu skammtaminnkunartímabilinu.

Í sumum tilvikum getur verið nauðsynlegt að fara yfir hámarks meðferðarlengd; það skal ekki gert án þess að sérfræðingur meti ástand sjúklingsins.

Skammtaminnkun

Meðferð skal alltaf hætt með því að minnka skammta smám saman. Sjúklingar sem hafa tekið benzodíazepín í langan tíma geta þurft að minnka skammta á lengri tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Hafa skal reglulegt eftirlit með einstaklingum í eftirtöldum sjúklingahópum í upphafi meðferðar. Eftirlit meðan á meðferð stendur er nauðsynlegt til að lágmarka skammta og/eða skammtatíðni til að hindra ofskömmtnun vegna uppsöfnunar, svo sem hjá börnum og unglingum, öldruðum sjúklingum og sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Helmingunartími getur verið lengri hjá börnum. Skammta skal minnka í 50% af venjulegum ráðlögum skammti handa fullorðnum.

Aldraðir

Dreifing, brotthvarf og úthreinsun eru breytt hjá öldruðum sjúklingum, sem leiðir til lengri helmingunartíma. Skammta skal því minnka í 50% af venjulegum ráðlögðum skammti. Hafa skal reglulegt eftirlit með þessum sjúklingum í upphafi meðferðar til að lágmarka skammta og/eða skammtatíðni til að hindra ofskömmtnun vegna uppsöfnunar.

Skert nýrnastarfsemi

Yfirleitt er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta. Hins vegar skal gæta varúðar þegar sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi eru meðhöndlaðir með díazepamí.

Skert lifrarstarfsemi

Skammtinn skal minnka hjá einstaklingum með skorpulífur eða skerta lifrarstarfsemi. Sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi má ekki meðhöndla með díazepamí vegna hættu á lifrarheilakvilla (sjá kafla 4.3).

Ofþyngd

Mismunandi rannsóknir hafa sýnt að lyfjahvörf eru öðruvísi hjá þeim sem eru of þungir en þeim sem eru í eðlilegri þyngd. Í rannsókn þar sem þátttakendur fengu 2 mg af díazepamí að kvöldi fyrir svefn í 30 daga, seinkaði uppsöfnun og helmingunartíminn fyrir uppsafnað magn díazepams var lengri hjá þeim sem voru of þungir miðað við þá sem voru í eðlilegri þyngd (7,8 dagar á móti 3,1 degi). Samsvarandi marktæk lenging á helmingunartíma kom fram fyrir uppsafnað magn af virka umbrotsefninu desmetýl-díazepam (sjá kafla 5.2). Helmingunartími brotthvarfs díazepams úr plasma lengdist í 82 klst. hjá þeim sem voru of þungir. Breytt lyfjahvörf við langvarandi meðferð þeirra sem eru of þungir eru yfirleitt vegna aukins dreifingarrúmmáls. Þessi gögn benda til þess að þeir sem eru of þungir þurfi meðferð í mun lengri tíma en þeir sem eru í eðlilegri þyngd til að ná fram hámarksverkun lyfsins við langtímameðferð. Verkun, aukaverkanir og einnig fráhvarfseinkenni geta á samsvarandi hátt komið fram í lengri tíma eftir að langtímameðferð er hætt hjá þeim sem eru of þungir.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Stesolid hjá sjúklingum með:

- Ofnæmi fyrir benzódíazepínunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Vöðvaslensfár.
- Kæfisvefn.
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi.
- Bráða öndunarbælingu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Samhliða notkun áfengis/lyfja sem bæla miðtaugakerfið

Forðast skal notkun díazepams samhliða áfengi og/eða lyfjum sem bæla miðtaugakerfið. Slík samhliða notkun getur aukið verkun díazepams, hugsanlega ásamt mikilli slævingu, öndunarbælingu og/eða bældandi áhrifum á hjarta og æðar af klínískri þýðingu (sjá kafla 4.5).

Áhætta við samhliða notkun ópíóíða:

Samhliða notkun díazepams og ópíóíða getur leytt til slævingar, öndunarbælinar, dás og dauða. Vegna þessarar áhættu skal einungis ávísa róandi lyfjum s.s. bensódíazepínlyfjum eða skyldum lyfjum eins og

díazepamí samhliða ópíóíðum fyrir sjúklinga þar sem engin önnur meðferð er möguleg. Ef ákveðið er að ávísa díazepamí ásamt ópíóíðum skal nota lægsta virka skammt og skal meðferðarlengd vera eins stutt og hægt er (sjá einnig almennar skammta ráðleggingar í kafla 4.2).

Fylgjast skal náið með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna öndunarbælingar og slævingar. Eindregið er mælt með að upplýsa sjúklinga og aðstandendur þeirra um þessi einkenni (sjá kafla 4.5).

Saga um misnotkun áfengis eða lyfja

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun díazepamí hjá sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis eða lyfja.

Þol

Svolítið tap á svæfandi verkun benzódíazepína getur komið fram eftir endurtekna notkun í nokkrar vikur.

Ávanabinding

Meðferð með díazepamí getur verið andlega eða líkamlega ávanabindandi. Hættan eykst með stærð skammta og lengd meðferðar; hún er einnig meiri hjá sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis eða lyfja og hjá sjúklingum með greinilegar persónuleikatrufnanir. Reglulegt eftirlit með slíkum sjúklingum er nauðsynlegt. Forðast skal að endurnýja lyfseðla reglulega og hætta skal meðferðinni smám saman.

Fráhrvarf

Þegar líkamlegur ávani hefur myndast, koma fráhrvarfseinkenni fram ef meðferð er hætt skyndilega. Þau geta verið m.a. höfuðverkur, vöðvaverkur, mikill kvíði, streita, eirðarleysi, rugl og pirringur. Í mjög alvarlegum tilvikum geta eftirtalin einkenni komið fram: óraunveruleikaskyn, sjálfshvarf, ofurnæm heyrn, doði og náladofi í útlimum, ofurnæmi fyrir ljósi, hávaða og líkamlegri snertingu, ofskynjanir eða flog.

Endurkoma svefnleysis og kvíða: Skammvinnt heilkenni þar sem einkennin sem leiddu til meðferðar með benzódíazepíni koma fram aftur og verða öflugri þegar meðferð er hætt. Þessu geta fylgt önnur viðbrögð m.a. skapbreytingar, kvíði eða svefntruflanir og eirðarleysi. Þar sem hætta á fráhrvarfseinkennum/endurkomu einkenna er meiri þegar meðferð er hætt skyndilega er ráðlagt að minnka skammta smám saman.

Ef meðferð með díazepamí er hætt skyndilega hjá sjúklingum með flogaveiki eða öðrum sjúklingum með sögu um flog getur það valdið krömpum og síflogum. Krampar geta einnig komið fram eftir að meðferð er hætt skyndilega hjá sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis eða lyfja. Meðferð skal hætt smám saman til að lágmarka hættu á fráhrvarfseinkennum.

Meðferðarlengd

Meðferð skal vera eins stutt og hægt er (sjá kafla 4.2) samkvæmt ábendingunni. Sjúklinginn skal meta eftir að hámarki 4 vikur og reglulega eftir það til að meta þörfina fyrir áframhaldandi meðferð, einkum ef sjúklingurinn er einkennalaus. Almenn má meðferðin ekki vera lengri en 8-12 vikur, að meðtöldu skammtaminnkunartímabilinu. Ekki skal fara yfir þessi tímamörk án þess að endurmeta ástandið.

Það getur verið gagnlegt að láta sjúklinginn vita þegar meðferð er hafin að lengd hennar verði takmörkuð og að útskýra nákvæmlega hvernig skammtar verða smám saman minnkaðir. Einnig er mikilvægt að láta sjúklinginn vita af hugsanlegri endurkomu einkenna, og lágmarka þannig kvíða sem slík einkenni geta valdið ef þau koma fram þegar verið er að hætta notkun lyfsins. Vísbendingar eru um að þegar um er að ræða benzódíazepín með stuttan verkunartíma geti fráhrvarfseinkenni komið fram á tímabilinu á milli skammta, einkum ef skammtar eru stórir.

Þegar notuð eru benzódíazepín með langan verkunartíma er mikilvægt að vara við því að skipta yfir á benzódíazepín með stuttan verkunartíma því fráhrvarfseinkenni geta komið fram.

Minnisleysi

Framvirkt minnisleysi getur komið fram jafnvel þó benzódíazepín séu notuð á venjulegu skammtabili en kemur einkum fram við stærri skammta. Þetta ástand kemur oftast fram nokkrum klukkustundum eftir að lyfið er tekið og til að minnka hættu á þessu ættu sjúklingar að tryggja sér órofinn svefn í 7-8 klst. (sjá kafla 4.8). Minnisleysinu getur fylgt óviðeigandi hegðun.

Geðræn og mótsagnakennd viðbrögð

Greint hefur verið frá mótsagnakenndum viðbrögðum (svo sem eirðarleysi, æsingi, pirringi, árásargirni, hugvillu, reiðiköstum, martröðum, ofskynjunum, geðrofi, óviðeigandi hegðun og öðrum aukaverkunum á hegðun) við notkun benzódíazepína. Slík viðbrögð eru hugsanlega algengari við meðferð hjá börnum og öldruðum sjúklingum og ættu að leiða til þess að meðferð sé hætt.

Sérstakir sjúklingahópar

Ekki skal gefa börnum benzódíazepín nema að undangengnu vandlegu mati á þörfinni; lengd meðferðar skal einnig haldið í lágmarki. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 6 mánaða.

Minnska skal skammta hjá öldruðum og veikburða sjúklingum (sjá kafla 4.2). Vegna vöðvaslakandi áhrifa er hættu á byltum og því mjaðmargrindarbrotum hjá öldruðum.

Minni skammtar eru einnig ráðlagðir hjá sjúklingum með langvinna öndunarskerðingu vegna hættu á öndunarbælingu.

Benzódíazepín eru ekki ætluð til meðferðar hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi þar sem þau geta valdið heilakvilla. Hjá sjúklingum með langvinna lifrarsjúkdóma getur þurft að minnka skammta.

Gera skal venjulegar varúðarrástafanir við meðferð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Við nýrnabilun hefur breyting á helmingunartíma díazepams ekki klíníska þýðingu og er yfirleitt ekki þörf á skammtaaðlögun.

Notkun benzódíazepína er ekki ráðlögð sem aðalmeðferð við geðsjúkdómum.

Ekki skal nota benzódíazepín ein sér við þunglyndi eða kvíða er tengist þunglyndi (líkur á sjálfsvígi geta aukist hjá slíkum sjúklingum).

Sjúklingar í sjálfsvígshættu eiga ekki að hafa aðgang að miklu magni af díazepamum vegna hættu á ofskömmtnun.

Hjálparefni

Laktósi

Stesolid inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

Ef díazepam er notað ásamt öðrum lyfjum með miðlæga verkun skal íhuga vandlega lyfjafræðilega eiginleika lyfjanna sem eru notuð, einkum við notkun lyfja sem geta aukið verkun díazepams eða ef verkun þeirra getur aukist af völdum díazepams, svo sem sefandi lyfja, kvíðastillandi/róandi lyfja, svefnlyfja, þunglyndislyfja, krampaleysandi lyfja, slævandi andhistamína, geðrofslyfja, svæfingalyfja og sterkra verkjalyfja. Slík samhliða notkun getur aukið slævandi áhrif og bælt öndun og hjarta- og æðastarfsemi. Samhliða notkun sterkra verkjalyfja getur aukið andlegan ávana vegna aukinna sæluvaldandi áhrifa.

Samhliða notkun sem ekki er ráðlögð

Áfengi

Ekki skal neyta áfengis meðan á meðferð með díazepamí stendur vegna aukinna hamlandi áhrifa á miðtaugakerfið og aukinnar slævingar (sjá kafla 4.4).

Fenóbarbital

Verkunarháttur: Aukin hamlandi áhrif á miðtaugakerfi.

Áhrif: Aukin hætta á slævingu og öndunarbælingu.

Klózapín

Verkunarháttur: Samlegðaráhrif á lyfhrif

Áhrif: Alvarlegur lágþrýstingur, öndunarbæling, meðvitundarleysi og hugsanlega lífshættulegt öndunar- og/eða hjartastopp. Samhliða notkun er því ekki ráðlögð og hana skal forðast.

Samhliða notkun sem krefst sérstakrar varúðar

Ópíóíðar

Samhliða notkun róandi lyfja, t.d. bensódíasepínlyfja eða skyldra lyfja eins og díazepamí ásamt ópíóíðum, eykur hættu á slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða vegna samverkandi bælingar á miðtaugakerfið. Þegar þessi lyf eru notuð samhliða skal takmarka skammta og tímalengd notkunar (sjá kafla 4.4).

Teófillín

Verkunarháttur: Verkunarháttur er talinn vera samkeppnisbinding teófillíns við adenósínviðtaka í heilanum.

Áhrif: Verkun gegn lyfhrifum díazepamí, t.d. skert slæving og skynhreyfiáhrif.

Vöðvaslakandi lyf (súxametóníum, túbókúrarín)

Verkunarháttur: Hugsanleg hindrun lyfhrifa.

Áhrif: Breyting á vöðvaslakandi áhrifum.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Díazepam er umbrotið aðallega í lyfjafræðilega virku umbrotsefnin N-desmetýldíazepam, temazepam og oxazepam. Oxunarumbrot díazepamí eru fyrir tilstilli ísóensímanna CYP3A4 og CYP2C19.

Oxazepam og temazepam tengjast síðan glúkúrónsýru. CYP3A4 og/eða CYP2C19 hemlar geta hækkað þéttni díazepamí en ensímörvandi lyf svo sem rífampicín, jóhannesarjurt og sum flogaveikilyf geta lækkað plasmabéttni díazepamí verulega.

Samhliða notkun sem ekki er ráðlögð

Örvar

Rífamýcinlyf (rífampicín)

Verkunarháttur: Rífampicín er öflugur CYP3A4 örvi og eykur verulega lifrarumbrot og úthreinsun díazepamí. Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 600 mg eða 1.200 mg af rífampicíni á dag í 7 daga, u.þ.b. fjórfaldaðist úthreinsun díazepamí. Samhliða gjöf rífampicíns lækkar verulega þéttni díazepamí.

Áhrif: Skert verkun díazepamí. Forðast skal samhliða notkun rífampicíns og díazepamí.

Karbamazepín

Verkunarháttur: Karbamazepín er þekktur CYP3A4 örvi og eykur lifrarumbrot díazepamí. Þetta getur allt að þrefaldað úthreinsun úr plasma og stýtt helmingunartíma díazepamí.

Áhrif: Skert verkun díazepamí.

Fenýtóín

Verkunarháttur - áhrif á díazepam: Fenýtóín er þekktur CYP3A4 örvi og eykur lifrarumbrot díazepams.

Verkunarháttur - áhrif á fenýtóín: Díazepam getur aukið eða minnkað eða haldið umbrotum fenýtóíns óbreyttum á óútreiknanlegan hátt.

Áhrif á díazepam: Skert verkun díazepams.

Áhrif á fenýtóín: Þéttni fenýtóíns í sermi eykst eða minnkar. Hafa skal nánara eftirlit með þéttni fenýtóíns þegar meðferð með díazepami er hafin eða henni hætt.

Fenóbarbital

Verkunarháttur: Fenóbarbital er þekktur CYP3A4 örvi og eykur lifrarumbrot díazepams.

Áhrif: Skert verkun díazepams.

Hemlar

Veiruhamlandi lyf (atazanavír, rítónavír, delaviridín, efavírenz, indínavír, nelfínavír, sakvínavír)

Verkunarháttur: Veiruhamlandi lyf geta hindrað CYP3A4 umbrotaferla díazepams.

Áhrif: Aukin hætta á slævingu og öndunarbælingu. Því skal forðast samhliða notkun.

Azól-lyf (flúkónazól, ítrakónazól, ketókónazól, vorikónazól)

Verkunarháttur: Aukin þéttni benzódíazepína í plasma vegna hindrunar á CYP3A4 og/eða CYP2C19 umbrotaferlum.

Flúkónazól: Samhliða gjöf 400 mg af flúkónazóli á fyrsta degi og 200 mg á öðrum degi 2,5-faldaði AUC fyrir díazepam eftir stakan 5 mg skammt til inntöku og lengdi helmingunartímann úr 31 klst. í 73 klst.

Vorikónazól: Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum reyndust 400 mg af vorikónazóli tvisvar á dag á fyrsta degi og 200 mg tvisvar á dag á öðrum degi 2,2-falda AUC fyrir stakan 5 mg skammt til inntöku af díazepami og lengdi helmingunartíma úr 31 klst. í 61 klst.

Áhrif: Aukin hætta á aukaverkunum og eiturverkunum benzódíazepíns. Samhliða notkun skal forðast eða minnka skammta af díazepami.

Flúvoxamín

Verkunarháttur: Flúvoxamín hindrar bæði CYP3A4 og CYP2C19 sem hindrar oxunarumbrot díazepams. Samhliða gjöf flúvoxamíns lengir helmingunartíma og eykur þéttni díazepams í plasma (AUC) um 190%.

Áhrif: Svefnhöfgi, skert hreyfifærni og minnisskerðing. Helst skal nota benzódíazepín sem ekki eru umbrotin fyrir tilstilli oxunarferla í staðinn.

Gæta skal sérstakrar varúðar við samhliða notkun

Örvar

Barksterar

Verkunarháttur: Langvinn notkun barkstera getur aukið umbrot díazepams vegna örvunar cýtókróm P450 ísóensímsins CYP3A4 eða ensíma sem eru ábyrg fyrir samtengingu við glúkúróníð.

Áhrif: Skert verkun díazepams.

Hemlar

Címetidín

Verkunarháttur: Címetidín hindrar lifrarumbrot díazepams, minnkar úthreinsun þess og lengir helmingunartímann. Í einni rannsókn þar sem 300 mg af címetidíni voru gefin fjórum sinnum á dag í 2 vikur, jókst samanlögð plasmabéttni díazepams og virka umbrotsefnisins desmetýldíazepams um 57%, en viðbragðstími og önnur hreyfi- og vitsmunaleg próf urðu ekki fyrir áhrifum.

Áhrif: Aukin virkni díazepams og aukin hætta á svefnhöfga. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammtinn af díazepami.

Ómeprazól

Verkunarháttur: Ómeprazól hindrar CYP2C19 umbrotaferil díazepams. Ómeprazól lengir brothvarfshelmingunartíma díazepams og eykur þéttni díazepams í plasma (AUC) um u.þ.b. 30%-120%. Áhrifin koma fram hjá einstaklingum með öflug CYP2C19 umbrot en ekki þeim sem hafa hæg umbrot, með litla úthreinsun díazepams.

Áhrif: Aukin virkni díazepams. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammtinn af díazepami.

Esómeprazól

Verkunarháttur: Esómeprazól hindrar CYP2C19 umbrotaferil díazepams. Samhliða gjöf esómeprazóls lengir helmingunartíma og eykur plasmaþéttni (AUC) díazepams um u.þ.b. 80%.

Áhrif: Aukin verkun díazepams. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammtinn af díazepami.

Ísóníazíð

Verkunarháttur: Ísóníazíð hindrar CYP2C19 og CYP3A4 umbrotaferla díazepams. Samhliða gjöf 90 mg af ísóníazíði tvisvar á dag í 3 daga lengdi brothvarfshelmingunartíma díazepams og hækkaði plasmaþéttni (AUC) díazepams um 35%.

Áhrif: Aukin verkun díazepams.

Ítrakónazól

Verkunarháttur: Aukin þéttni díazepams í plasma vegna hindrunar á CYP3A4 umbrotaferlinum. Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingi sem fékk 200 mg af ítrakónazóli á dag í 4 daga jókst AUC fyrir díazepam eftir stakan 5 mg skammt til inntöku um u.þ.b. 15%, en engin milliverkun af klínískri þýðingu kom fram samkvæmt skynhreyfiprófunum.

Áhrif: Hugsanlega aukin verkun díazepams.

Flúoxetín

Verkunarháttur: Flúoxetín hindrar umbrot díazepams fyrir tilstilli CYP2C19 og annarra ferla, sem hækkar plasmaþéttni og minnkar úthreinsun díazepams.

Áhrif: Aukin verkun díazepams. Hafa skal nákvæmt eftirlit með samhliða meðferð.

Dísúlfíram

Verkunarháttur: Skert umbrot díazepams sem lengir helmingunartíma og eykur plasmaþéttni díazepams. Það hægist á brothvarfi N-desmetýlumbrotsefna díazepams sem getur aukið slævandi áhrif verulega.

Áhrif: Aukin hætta á bælingu í miðtaugkerfi svo sem slævingu.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Verkunarháttur - áhrif á díazepam: Hindrun oxunarumbrota díazepams.

Verkunarháttur - áhrif á getnaðarvarnarlyf til inntöku: Samhliða notkun díazepams og samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku hefur valdið milliblæðingum. Verkunarháttur þessara viðbragða er ekki þekktur.

Áhrif á díazepam: Aukin verkun díazepams.

Áhrif á getnaðarvarnarlyf til inntöku: Milliblæðing, en ekki hefur verið greint frá því að getnaðarvörnin hafi brugðist.

Greipaldinsafi

Verkunarháttur: Greipaldinsafi er talinn hindra CYP3A4 og eykur plasmaþéttni díazepams. C_{max} 1,5 faldast og AUC 3,2 faldast.

Áhrif: Hugsanlega aukin verkun díazepams.

Annað

Císapríð

Verkunarháttur: Aukinn frásogshraði díazepams.

Áhrif: Tímabundin aukning slævandi áhrifa díazepams til inntöku.

Levódópa

Verkunarháttur: Ekki þekktur.

Áhrif: Eftir notkun samhliða díazepamí var greint frá skertri verkun levódópa hjá litlum hópi sjúklinga.

Valpróínsýra

Verkunarháttur: Valpróat losar díazepam af bindisetum sínum í plasma og hindrar umbrot þess.

Áhrif: Aukin þéttni díazepamí í sermi.

Ketamín

Verkunarháttur: Vegna svipaðra oxunarferla er díazepam samkeppnishemill á umbrot ketamíns.

Lyfjaforgjöf með díazepamí lengir helmingunartíma ketamíns og veldur auknum áhrifum.

Áhrif: Aukin slæving.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Allar konur sem óska eftir að verða þungaðar eða grunar að þær séu þungaðar skal hvetja til að hafa samband við lækinn varðandi stöðvun meðferðar.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun díazepamí á meðgöngu.

Ef díazepam er af aðkallandi lækisfræðilegum ástæðum gefið á síðasta þriðjungi meðgöngu, eða í stórum skömmtum þegar stutt er í fæðingu, má búast við áhrifum á nýburann, svo sem lágum líkamshita, minnkaðri vöðvaspennu (ungbarnaslekju), óreglulegum hjartslætti, vandamálum við brjóstagjöf og miðlungsmikilli öndunarbælingu vegna lyfjafræðilegra áhrifa lyfsins.

Auk þess geta ungbörn mæðra sem notað hafa benzódíazepín reglulega á síðasta stigi meðgöngu orðið líkamlega háð lyfinu og átt á hættu að fá fráhrarfseinkenni eftir fæðinguna.

Rannsóknir hjá dýrum hafa sýnt eiturverkanir á æxlun.

Díazepam skal aðeins nota á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til.

Brjóstagjöf

Díazepam er skilið út í brjóstamjólk. Díazepam skal ekki nota samhliða brjóstagjöf.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt minni tíðni þungana og fækkun lifandi unga hjá rottum við stóra skammta. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Díazepam hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þetta er vegna dæmigerðrar skerðingar á hreyfifærni, skjálfta, svefnhöfga og þreytu (sjá kafla 4.8). Áhrifin koma fram strax eftir að meðferð er hafin og geta varað í fleiri daga eftir að meðferð er hætt vegna hins langa helmingunartíma díazepamí.

4.8 Aukaverkanir

Svefnhöfgi, tilfinningadoði, skert árvekni, rugl, þreyta, höfuðverkur, sundl, máttleysi í vöðvum, hreyfiglöp eða tvísýni koma aðallega fram í upphafi meðferðar en hverfa yfirleitt eftir endurtekna skammta. Hjá öldruðum sjúklingum getur komið fram ruglástand við notkun stórra skammta. Hætta á byltum og tengdum brotum er aukin hjá öldruðum sem nota benzódíazepín.

Einnig hefur verið greint frá auknu munnvatnsflæði og slími í berkjum, einkum hjá börnum.

Minnisleysi

Framvirkt minnisleysi getur komið fram við notkun ráðlagðra skammta. Hættan eykst með stækkandi skömmtum. Óviðeigandi hegðun getur fylgt minnisleysinu (sjá kafla 4.4).

Ávanabinding

Langvinn notkun (jafnvel við ráðlagða skammta) getur valdið líkamlegri og andlegri ávanabindingu: fráhrarfseinkenni og endurkoma einkenna geta komið fram þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá misnotkun benzódíazepína.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Koma örsjaldan fyrir	Hvítornafæð.
Ónæmiskerfi	Koma örsjaldan fyrir	Bráðaofnæmi.
Geðræn vandamál	Algengar	Rugl.
	Mjög sjaldgæfar	Geðræn og mótsagnakennd viðbrögð svo sem æsingur, eirðarleysi, óróleiki, pirringur, árásargirni, hugvilla, reiðiköst, ofskynjanir, geðrof, minnisleysi, martraðir, óviðeigandi hegðun og aðrar aukaverkanir á hegðun. ¹ Tilfinningadeyfð, skert árvekni og þunglyndi. ²
Taugakerfi	Mjög algengar	Svefnhöfði.
	Algengar	Hreyfiglöp, skert hreyfifærni, skjálfti.
	Sjaldgæfar	Framvirkt minnisleysi. ³ Einbeitingarerfiðleikar, jafnvægistruflanir, sundl, höfuðverkur, óskýrmæli.
	Mjög sjaldgæfar	Meðvitundarleysi, svefnleysi, tormæli.
Augu	Tíðni ekki þekkt	Afturkræfar sjóntruflanir: þokusýn, tvísýni, augntín.
Hjarta	Mjög sjaldgæfar	Hægsláttur, hjartabilun þ.m.t hjartastopp.
Æðar	Mjög sjaldgæfar	Lágþrýstingur, yfirlið.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Öndunarbæling.
	Mjög sjaldgæfar	Öndunarstöðvun, aukin slímmyndun í berkjum.
Meltingarfæri	Sjaldgæfar	Meltingartruflanir (ógleði, uppköst, hægðatregða, niðurgangur), aukið munnvatnsflæði.
	Mjög sjaldgæfar	Munnþurrkur, aukin matarlyst.
Lifur og gall	Mjög sjaldgæfar	Gula, breytingar á lifrabreytum (hækkun ALT, AST, alkalínosfatasa).
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð í húð (kláði, roðapöt, útbrot).

Stoðkerfi og stoðvefur	Sjaldgæfar	Vöðvaslen.
Nýru og þvagfæri	Mjög sjaldgæfar	Þvagteppa, þvagleki.
Æxlunarfæri og brjóst	Mjög sjaldgæfar	Brjóstastækkun hjá körlum, getuleysi, aukin eða skert kynhvöt.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta, fráhrarfseinkenni (kvíði, ofsakvíði, hjartsláttarónot, sviti, skjálfti, meltingartuflanir, þirringur, árásargirni, skyntruflanir, vöðvakrampar, almennur lasleiki, lystarleysi, geðrof tengt vænisýki, óráð og flogaköst). ⁴
Rannsóknaniðurstöður	Koma örsjaldan fyrir	Hækkun transamínasa.

¹ Er þekkt að komi fram þegar benzódíazepín eða benzódíazepínlik lyf eru notuð. Þessi viðbrögð geta verið talsvert alvarleg. Meiri líkur er á þessu hjá börnum og öldruðum. Hætta skal notkun díazepams ef þessi einkenni koma fram (sjá kafla 4.4).

² Undirliggjandi þunglyndi getur komið fram við notkun benzódíazepína.

³ Getur komið fram við notkun ráðlagðra skammta. Hættan eykst með stærri skömmtum. Óviðeigandi hegðun getur fylgt minnisleysinu (sjá kafla 4.4).

⁴ Líkur og alvarleikastig fráhrarfseinkenna ráðast af lengd meðferðar, skammtastærð og stigi ávana.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Í öllum tilvikum um ofskömmtnun skal meta hvort um notkun fleiri lyfja sé að ræða, t.d. við sjálfsvígstilraunir. Einkenni ofskömmtnunar eru meiri ef einnig er um að ræða notkun áfengis eða lyfja sem bæla miðtaugakerfið.

Einkenni:

Einkenni vægrar ofskömmtnunar eru m.a. syfja, andlegt rugl og svefnhöfði. Í alvarlegri tilvikum geta einkenni verið m.a. hreyfiglöp, tormæli, lághrýstingur og minnkuð vöðvaspenna. Alvarleg ofskömmtnun getur valdið miðlægi bælingu blóðrásar og öndunar (blámi, meðvitundarleysi sem leiðir til öndunarbílunar, hjartastopp) og dá. Innlögn á gjörgæsludeild er nauðsynleg. Greint hefur verið frá verulegum æsingi á bataferli eftir ofskömmtnun.

Meðferð:

Eftir ofskömmtnun benzódíazepína til inntöku má íhuga að framkalla uppköst (innan einnar klukkustundar) ef sjúklingur er með meðvitund, eða magaskolun með öndunarveg varinn ef sjúklingur er meðvitundarlaus. Gefa má lyfjakol til að draga úr frásogi á upphafsstigum eitrunar. Frekari meðferð er einkennabundin stuðningsmeðferð. Á gjörgæsludeild skal fylgjast sérstaklega með starfsemi öndunarfæra, hjarta og æða.

Notkun flúmazeníls, sem er sértækur benzódíazepínviðtakahemill má íhuga til að snúa slævandi áhrifum benzódíazepína alveg eða að hluta. Flúmazeníl skal aðeins gefið við aðstæður þar sem nákvæmt eftirlit er mögulegt. Vegna stutts helmingunartíma flúmazeníls geta einkenni benzódíazepíneitrunar komið fram aftur eftir stuttan tíma. Því er mikilvægt að fylgjast áfram nákvæmlega með ástandi sjúklingsins. Meðferð með flúmazeníli getur komið að gagni hjá sumum sjúklingahópum, einkum til að minnka þörf á öndunaraðstoð. Þetta á t.d. við um sjúklinga með öndunarsjúkdóma fyrir eða lífshættulega öndunarbælingu, hjá öldruðum sjúklingum og börnum. Flúmazíl er ætlað til notkunar sem stuðningslyf, en ekki í stað viðeigandi meðferðar við ofskömmtnun benzódíazepíns.

Fylgjast skal með framkomu fráhrarfseinkenna eða krampa, einkum hjá langtímanotendum benzódíazepína og við blandaðar eitranir með lyfjum sem lækka krampaþröskuldinn (t.d. þríhringlaga þunglyndislyfjum).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Róandi og kvíðastillandi lyf, benzódíazepínafleiður, ATC flokkur: N 05 BA 01.

Verkunarháttur: Díazepam er örvi (agónisti) sem binst sérstökum benzódíazepínviðtökum í heila og við það eykst eðlilegur flutningur boðfnisins GABA. GABA hamlar flutningi mikilvægra boðfna og hindrar þannig taugafrumur. Vöðvaslakandi áhrifin flytjast með mænutaugaviðbrögðum.

Lyfhrif: Díazepam er kvíðastillandi lyf sem verkar með því að draga úr kvíðatengdum óróa, eirðarleysi og spennu. Auk þess hefur díazepam róandi og vöðvaslakandi áhrif.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog: Díazepam frásogast hratt með 100% aðgengi.

Dreifing: Eftir inntöku 5 mg af díazepami næst hámarkssermisþéttni um 176 ng/ml eftir ½-1 klst. Frekari dreifing leiðir til greinanlegs falls í plasmabéttni sem varir í 2-4 klst. Próteinbinding: 96-98%. Díazepam er fituleysanlegt og dreifist vel um vefi líkamans og fer yfir blóð-heila-þröskuldinn.

Umbrot: Umbrot er að mestu í lifur með hýdroxýleringu og glúkúróníðtengingu. Helmingunartími fyrir umbrotsefnið N-desmetýldíazepam, sem er líffræðilega virkt, er 2-4 sólarhringar.

Brothvarf: Díazepam skilst aðallega út með þvagi sem umbrotsefni en um 10% skilst út með hægðum. Helmingunartími: Fullorðnir: 20-50 klst., aldraðir: 70-100 klst. Börn: Fyrirburar 40-110 klst., nýfædd fullburða um 30 klst., að 1 árs aldri um 10 klst., yfir 1 árs um 20 klst.

5.3 Forklínískar upplýsingar

-

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflur 2 mg:
Laktósaeinhýdrat
Forhleypt sterkja
Pólýsorbit 80
Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat
Talkúm.

Töflur 5 mg:
Laktósaeinhýdrat
Kartöflusterkja
Póvídón
Pólýsorbit 80
Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat
Talkúm.

6.2 Ósamrýmanleiki

Enginn.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Töfluílát úr plasti eða þynnur úr PVC/áli.

Pakkningastærðir:

2 mg: 25 eða 100 töflur.

5 mg: 25, 50 eða 100 töflur.

5mg: þynnupakkað 7 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Töflur 2 mg: 660896 (IS).

Töflur 5 mg: 669005 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. desember 1966.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. september 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. júlí 2024.