FASS

Stesolid®

Teva

Tablett 10 mg

(Vit, kupad med delskåra, diameter 10 mm, märkt "CD" och "D" på ömse sidor om klyftskåran.)

Narkotikaklass: IV - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Ångestdämpande, muskelrelaxerande, kramplösande, lugnande och sederande

Aktiv substans:

Diazepam

ATC-kod:

N05BA01

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Stesolid® tablett 2 mg, 5 mg och 10 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-11-08

Indikationer

Diazepam påverkar de vid ångestsyndrom vanliga symptomen ängslan, ångest, rastlöshet och därav följande sömnsvårigheter. Vid depressioner med inslag av nämnda symptom kan Stesolid ges i kombination med antidepressiva farmaka. Delirium tremens, predeliriösa tillstånd och akuta abstinenssymptom i samband med alkoholmissbruk. Cerebralt och perifert betingade muskelspasmer. Premedicinering.

Kontraindikationer

Stesolid är kontraindicerat hos patienter med:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, bensodiazepiner eller något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Myasthenia gravis.
- Sömnapné.
- Svår leverinsufficiens.
- Svår respiratorisk insufficiens.

Dosering

Dos och doseringsintervall skall individualiseras med hänsyn till bl a indikation och ålder. Vid kontinuerlig behandling bör, då önskad effekt uppnåtts, minsta effektiva dos provas ut.

Riktlinjer

Vuxna

Som anxiolytikum ges initialt en låg dos, t ex 2 mg eventuellt 5 mg vid behov upp till 3 gånger dagligen. Vid svåra ångest- och orostillstånd kan dock betydligt högre doser vara indicerade. Vid samtidiga sömnsvårigheter ges 2–10 mg av dygnsdosen i samband med sänggåendet.

Äldre och svagare personer
Kräver sällan doser över 2 mg.

För *premedicinering* är vanlig dos för *vuxna* och *barn över 12 kg*: 10 mg.
För *äldre* och *barn under 12 kg*: 5 mg.

Seponering bör ske gradvis efter längre tids behandling. Hos äldre kan förvirringstillstånd uppstå vid för hög dosering. Läkemedelsbehandling av ångest skall alltid vara ett adjuvans. Behandlingen skall i möjligaste mån inledas, uppföljas och avslutas av en och samme läkare.

Utsättning
Utsättningssymptomen är mycket varierande liksom durationen. Symptomen kan inskränka sig till tremor, rastlöshet, sömnlöshet, oro, huvudvärk och koncentrationssvårigheter men svettningar, muskel- och magspasmer förekommer liksom perceptoriska förändringar och i sällsynta fall depersonalisation, delirium och konvulsioner. Vid utsättningssymptom är en noggrann medicinsk kontroll och stöd till patienten nödvändiga. Plötslig utsättning bör undvikas och i stället ett gradvis utsättningsschema följas.

Behandlingstid
Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se avsnitt Varningar och försiktighet). Patienten ska åter utvärderas efter en period på maximalt 4 veckor och därefter regelbundet för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, framförallt i de fall då patienten är symptomfri. Generellt ska behandlingen inte pågå i mer än 8-12 veckor, inklusive utsättningsprocess.

I speciella fall kan en längre tids behandling krävas än den generella behandlingstiden. Om det är så, ska detta inte ske utan att läkare med speciell expertis genomför en ny utvärdering av patientens status.

Speciella populationer

Barn och ungdomar, äldre patienter och patienter med försämrad leverfunktion ska regelbundet följas upp efter behandlingsstart. Monitorering under behandlingstiden krävs för att hålla lägsta möjliga dos och administreringsfrekvens för att motverka överdosering på grund av ackumulering.

Äldre patienter

Distribution, eliminering och clearance är förändrade hos äldre patienter vilket resulterar i en förlängd halveringstid och dosen ska därför reduceras till 50% av den vanliga rekommenderade dosen. Dessa patienter ska kontrolleras regelbundet vid påbörjad behandling för att minimera dos och/eller administreringsfrekvens för att förhindra överdos på grund av ackumulering.

Försämrad njurfunktion

Dosjustering krävs oftast inte. Dock ska försiktighet iakttas när patienter med nedsatt njurfunktion behandlas med diazepam.

Försämrad leverfunktion

Dosen måste reduceras för individer med cirros och försämrad leverfunktion. Patienter med svårt försämrad leverfunktion får inte behandlas med diazepam på grund av risken för leverencefalopati (se avsnitt Kontraindikationer)

Varningar och försiktighet

Samtidig användning av alkohol/CNS-dämpande läkemedel

Samtidig användning av diazepam med alkohol och/eller CNS -dämpande läkemedel ska undvikas. Samtidig användning kan öka de kliniska effekterna av diazepam vilket kan leda till djup sedering , klinisk relevant andnings- och/eller kardiovaskulär depression (se avsnitt Interaktioner).

Risker med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Stesolid och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Stesolid samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt Dosering).

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symptom på andningsdepression och sedering.
I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symptom (se avsnitt Interaktioner).

Alkoholism eller drogmissbruk i anamnesen

Diazepam ska användas med stor försiktighet hos patienter med tidigare alkohol- eller drogmissbruk.

Tolerans

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

Beroende
Behandling med diazepam kan leda till psykiskt eller fysiskt beroende. Risken ökar med dos och behandlingstid. Risken är även större för patienter som tidigare har lidit av alkohol- eller drogmissbruk och patienter med personlighetsstörningar. Det är viktigt att sådana patienter kontrolleras regelbundet. Upprepade förskrivningar ska undvikas och behandlingen ska utsättas gradvis.

Utsättning
När ett fysiskt beroende har utvecklats kan plötsligt avbrytande av behandlingen medföra utsättningssymptom. Dessa kan uppträda i form av huvudvärk, muskelvärk, svår ångest, spänningar, rastlöshet, förvirring och irritation. Vid svåra fall kan följande symptom uppstå: overklighetskänsla, personlighetsstörning, ljudöverkänslighet, domningar och krypningar i extremiteter, överkänslighet för ljus, oljud och fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiska anfall.

Återfall i sömnproblem och oro: ett övergående syndrom som innebär att symptomen som ledde till behandling med bensodiazepin återkommer i förstärkt form när behandlingen avbryts. Syndromet kan åtföljas av andra reaktioner, inklusive humörsvängningar, ångest, sömnstörningar och nervositet. Eftersom risken för att abstinenssymptom/reboundfenomen uppstår är större vid abrupt avslutad behandling, rekommenderas att dosen minskas gradvis.

Plötsligt avbruten diazepambehandling hos patienter med epilepsi eller patienter som tidigare har fått epileptiskt anfall kan leda till krampanfall eller status epilepticus. Krampanfall kan även inträffa

hos personer med alkohol- eller drogproblem om behandlingen plötsligt avslutats.
En gradvis utsättning rekommenderas för att minska risken för abstinens.

Behandlingens längd

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se avsnitt Dosering) beroende på indikation. Patienten måste utvärderas högst 4 veckor efter behandlingens början och sedan regelbundet för att bedöma behovet av fortsatt behandling, särskilt om patienten är symptomfri. I allmänhet bör behandlingen inte pågå längre än 8–12 veckor, inklusive nedtrappning. Medicinering utöver denna period bör inte ske utan att en ny bedömning av situationen genomförs.

Det kan vara bra att informera patienten när behandlingen inleds att den kommer att ske under en begränsad tid, samt utförligt förklara hur doseringen gradvis kommer att minskas. Det är dessutom viktigt att patienten är medveten om att reboundfenomen kan förekomma för att minimera oron över sådana symptom om de uppträder under tiden medicinen sätts ut. Det finns indikationer på att abstinens kan uppstå mellan dosering ar för kortverkande bensodiazepiner, framförallt vid höga doser.

Vid användning av långverkande bensodiazepiner är det viktigt att varna för att byta till kortverkande bensodiazepiner eftersom detta kan ge abstinens.

Amnesi

Antegrad amnesi kan uppstå även vid användning av bensodiazepin inom det normala doseringsintervallet, även om detta vanligen inträffar vid högre doser. Symptomen inträffar ofta

flera timmar efter att läkemedlet har tagits och därför ska patienterna försäkra sig om att de får en oavbruten sömnperiod på 7–8 timmar för att minska riskerna (se även avsnitt Biverkningar). Amnesieffekter kan sammankopplas med olämpligt beteende.

Psykiatriska och ”paradoxala” reaktioner
Paradoxala reaktioner (som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, inbillningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, opassande beteende och andra negativa beteendeeffekter) har rapporterats vid användning av bensodiazepiner. Sådana reaktioner märks ofta vid behandling av barn och äldre patienter och då ska behandlingen avbrytas.

Särskilda patientgrupper
Äldre och försvagade patienter ska ges en reducerad dos (se avsnitt Dosering). På grund av den muskelavslappnande effekten finns det en risk för fall och därpå följande höftfrakturer hos äldre patienter.

En lägre dos rekommenderas även för patienter med kronisk respiratorisk insufficiens på grund av risken för andningsdepression
.

Bensodiazepiner är inte indicerade för behandling av patienter med svår leverinsufficiens eftersom läkemedlet kan påskynda encefalopati. Doseringen kan behöva reduceras hos patienter med kronisk leversjukdom.

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

Bensodiazepiner rekommenderas inte för primär behandling av psykossjukdom.
Bensodiazepiner bör inte användas som enda behandling av depression eller depressionsrelaterad ångest (självmordstankar kan utlösas hos sådana patienter).

Personer där risk för självmord föreligger bör inte ha tillgång till stora mängder diazepam på grund av risk för överdosering.

Hjälpämne

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Om diazepam används tillsammans med andra centralt verkande läkemedel ska försiktighet iakttas kring läkemedlets farmakologi, särskilt med substanser vars effekt kan förstärka eller förstärkas av diazepam, som neuroleptika, anxiolytika/lugnande medel, sömnmedel, antidepressiva, kramplösande, lugnande antihistamin er, antipsykotika, anestetika för narkos och narkotiska analgetika. Sådan samtidig användning kan förstärka den lugnande effekten

och leda till andningsdepression och kardiovaskulära problem. Samtidig användning av narkotiska analgetika kan leda till psykiskt beroende på grund av att känslan av eufori kan förstärkas.

Läkemedlet ska inte kombineras med följande

Alkohol
Alkohol ska inte förtäras under behandling med diazepam på grund av den additiva dämpande effekten på centrala nervsystemet och förstärkt lugnande effekt (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Fenobarbital
Mekanism: Additiv CNS-dämpande effekt.
Verkan: Ökad risk för sedativa effekter samt andningsdepression.

Klozapin
Mekanism: Farmakodynamisk synergism.
Verkan: Allvarlig hypotension, andningsdepression, medvetslöshet och andnings- och/eller hjärtstillestånd med potentiellt dödlig utgång. Samtidig användning rekommenderas därför inte och ska undvikas.

Särskild försiktighet ska vidtas vid samtidig användning

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

Teofyllin
Mekanism: Den föreslagna mekanismen är kompetitiv bindning av teofyllin till adenosinreceptorerna i hjärnan.
Verkan: Neutralisering av de farmakodynamiska effekterna av diazepam, t.ex. minskning av de lugnande och psykomotoriska effekterna.

Muskelavslappnande medel (suxameton, tubokurarin)
Mekanism: Eventuell farmakodynamisk antagonism.
Verkan: Förändrad intensitet vid neuromuskulär blockering.

Farmakokinetiska interaktioner
Diazepam metaboliseras huvudsakligen till de farmakologiskt aktiva metaboliterna N-desmetyldiazepam, temazepam och oxazepam. Den oxidativa metabolismen av diazepam katalyseras av isoenzymerna CYP3A4 och CYP2C19. Oxazepam och temazepam konjugeras sedan med glukuronsyra. CYP3A4- och/eller CYP2C19-hämmare kan ge upphov till ökade koncentrationer av diazepam medan enzyminducerande läkemedel som rifampicin, johannesört (hypericum perforatum) och vissa antiepileptika kan orsaka avsevärt minskade plasmakoncentrationer för diazepam.

Samtidig användning rekommenderas ej

Inducerare

Rifamyciner (rifampicin)
Mekanism: Rifampicin är en potent inducerare av CYP3A4 och ökar avsevärt leverns metabolism och clearance av diazepam. I en studie där friska försökspersoner gavs en dos på 600 mg eller 1,2 g

rifampicin dagligen i 7 dagar ungefär fyrdubblades diazepamclearance. Samtidig administrering med rifampicin leder till avsevärt lägre diazepamkoncentrationer.
Verkan: Minskad verkan av diazepam. Samtidig användning av rifampicin och diazepam bör undvikas.

Karbamazepin
Mekanism: Karbamazepin är en känd inducerare av CYP3A4 och ökar levermetabolismen av diazepam. Detta kan leda till upp till tre gånger större plasmaclearance och en kortare halveringstid av diazepam.
Verkan: Minskad verkan av diazepam.

Fenytoin
Mekanism – effekt på diazepam: Fenytoin är en känd inducerare av CYP3A4 och ökar levermetabolismen av diazepam.
Mekanism – effekt på fenytoin: Metabolismen av fenytoin kan ökas, minskas eller förbli oförändrad av diazepam på ett oförutsägbart sätt.
Effekt på diazepam: Minskad verkan av diazepam.
Effekt på fenytoin: Ökad eller minskad serumkoncentration av fenytoin. Fenytoinkoncentrationerna bör övervakas mer noggrant när behandling med diazepam sätts in eller ut.

Fenobarbital
Mekanism: Fenobarbital är en känd inducerare av CYP3A4 och ökar levermetabolismen av diazepam.
Verkan: Minskad verkan av diazepam.

Hämmare

Antivirusläkemedel (atazanavir, ritonavir, delavirdin, efavirenz, indinavir, nelfinavir, sakvinavir)
Mekanism: Antivirala läkemedel kan hämma diazepams metabolism via CYP3A4.
Verkan: Ökad risk för sedering samt andningsdepression. Kombinationen bör därför undvikas.

Azoler (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol)
Mekanism: Ökad plasmakoncentration av bensodiazepiner på grund av hämmad metabolism via CYP3A4 och/eller CYP2C19.
Flukonazol: Samtidigt administrering med 400 mg flukonazol under den första dagen och 200 mg den andra dagen ökade AUC för en oral engångsdos på 5 mg diazepam 2,5 gång och förlängde halveringstiden från 31 timmar till 73 timmar.
Vorikonazol: En studie utförd med friska försökspersoner visade att en dosering med 400 mg vorikonazol två gånger dagligen under den första dagen och 200 mg två gånger dagligen under den andra dagen ökade AUC för en oral engångsdos på 5 mg diazepam 2,2 gånger och förlängde halveringstiden från 31 till 61 timmar.
Verkan: Ökad risk för biverkningar och toxicitet av bensodiazepin. Kombinationen bör undvikas eller så kan doseringen av diazepam sänkas.

Fluvoxamin
Mekanism: Fluvoxamin hämmar både CYP3A4 och CYP2C19 vilket leder till att den oxidativa metabolismen av diazepam hämmas. Samtidig administrering med fluvoxamin ger en ökad halveringstid och cirka 190 % större plasmakoncentrationer (AUC) av diazepam.
Verkan: Dåsighet, minskad psykomotorisk förmåga och försämrat minne. Rekommendationen är att istället använda bensodiazepiner som metaboliseras genom icke-oxiderande vägar.

Särskild försiktighet ska vidtas vid samtidig användning

Inducerare

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

Hämmare

Cimetidin
Mekanism: Cimetidin hämmar levermetabolismen av diazepam, vilket minskar dess clearance och förlänger halveringstiden. I en studie där 300 mg cimetidin administrerades fyra gånger dagligen under två veckor ökade den sammanlagda plasmanivån av diazepam och den aktiva metaboliten, desmetyldiazepam, med 57 % medan reaktionstider och andra motoriska och intellektuella effekter var oförändrade.
Verkan: Ökad effekt av diazepam och ökad risk för dåsighet. Dosen av diazepam kan behöva sänkas.

Omeprazol
Mekanism: Omeprazol hämmar diazepams metabolism via CYP2C19. Omeprazol förlänger eliminationshalveringstiden av diazepam och ökar plasmakoncentrationerna (AUC) av diazepam

med cirka 30–120 %. Effekten märks hos snabba CYP2C19-metaboliserare men inte hos långsamma metaboliserare med en låg diazepamclearance.
Verkan: Ökad verkan av diazepam. Dosen av diazepam kan behöva sänkas.

Esomeprazol
Mekanism: Esomeprazol hämmar diazepams metabolism via CYP2C19. Samtidig administrering med esomeprazol ger förlängd halveringstid och ökade plasmakoncentrationer (AUC) av diazepam med cirka 80 %.
Verkan: Ökad verkan av diazepam. Dosen av diazepam kan behöva sänkas.

Isoniazid
Mekanism: Isoniazid hämmar diazepams metabolism via CYP2C19 och CYP3A4. Samtidig administrering av 90 mg isoniazid två gånger per dag under tre dagar gav en förlängd eliminationshalveringstid för diazepam och ökade plasmakoncentrationen (AUC) för diazepam med 35 %.
Verkan: Ökad verkan av diazepam.

Itrakonazol
Mekanism: Ökad plasmakoncentration av diazepam på grund av hämmad metabolism via CYP3A4. I en studie utförd med försökspersoner som fick 200 mg itrakonazol dagligen under fyra dagar ökade AUC för en oral engångsdos på 5 mg diazepam med cirka 15 %, men ingen kliniskt signifikant interaktion kunde fastställas genom tester av psykomotorisk förmåga.
Verkan: Eventuellt ökad effekt av diazepam.

Fluoxetin
Mekanism: Fluoxetin hämmar diazepams metabolism via bland annat CYP2C19 vilket leder till ökad plasmakoncentration och minskad diazepamclearance.
Verkan: Ökad verkan av diazepam. Samtidig användning bör övervakas noggrant.

Disulfiram
Mekanism: Minskad metabolism av diazepam som leder till ökad halveringstid och ökad plasmakoncentration av diazepam. Elimineringen av diazepams N-desmetylmetaboliter går långsammare, vilket kan ge markant sedativa effekter.
Verkan: Ökad risk för CNS-hämning, exempelvis sedativa effekter.

Orala preventivmedel
Mekanism – effekt på diazepam: Hämmar diazepams oxidativa metabolism.
Mekanism – effekt på orala preventivmedel: Samtidig administrering av diazepam och kombinerade p-piller är känt för att orsaka genombrottsblödningar. Mekanismen bakom den här reaktionen är okänd.
Effekt på diazepam: Ökad effekt av diazepam.
Effekt på orala preventivmedel: Genombrottsblödningar, men ingen nedsatt preventiv effekt har rapporterats.

Grapefruktjuice
Mekanism: Grapefruktjuice tros hämma CYP3A4 och öka plasmakoncentrationen av diazepam. Cmax ökas 1,5 gånger och AUC 3,2 gånger.
Verkan: Eventuellt ökad effekt av diazepam.

Övrigt

Cisaprid
Mekanism: Snabbare absorption av diazepam.
Verkan: Tillfällig ökning av de sedativa effekterna av oralt administrerat diazepam.

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

Valproinsyra
Mekanism: Valproat tränger undan diazepam från dess bindningsställen på albumin i plasma och hämmar dess metabolism.

Verkan: Ökade serumkoncentrationer av diazepam.

Ketamin

Mekanism: På grund av att diazepam och ketamin har liknande oxideringsprocesser hämmar diazepam ketamins metabolism kompetitivt. Förmedicinering med diazepam leder till ökad halveringstid av ketamin vilket leder till förstärkt effekt av läkemedlet.
Verkan: Ökad sedativ effekt.

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

För diazepam finns endast en begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor.
Om tvingande medicinska skäl gör att diazepam administreras under graviditetens sista trimester, eller i höga doser vid tiden för förlossning, kan effekter förväntas hos det nyfödda barnet som hypotermi, hypertoni (”Floppy Infant Syndrome”), oregelbunden hjärtrytm, amningsproblem och måttlig andningsdepression på grund av läkemedlets farmakologiska effekt.
Dessutom kan nyfödda vars mödrar har tagit bensodiazepiner regelbundet under graviditetens sista del utveckla ett fysiskt beroende och vara i riskzonen för att utveckla abstinens efter födseln.

Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet.

Diazepam ska endast ges till gravida kvinnor vid en indikation som kräver behandling.

Amning

Diazepam utsöndras i modersmjölken. Diazepam ska inte användas under amning.

Fertilitet

Djurstudier visar på en minskad dräktighetsfrekvens och färre överlevande avkommor hos råttor vid höga doser. Det finns inga uppgifter för människor.

Trafik

Diazepam påverkar förmågan att köra bil och sköta maskiner.

Detta beror vanligen på försämrad motorik, darrningar, somnolens, amnesi, försämrad koncentrationsförmåga och trötthet (se avsnitt Biverkningar).
Effekten kan uppstå direkt efter behandlingens början och kan pågå i flera dagar efter avslutad behandling på grund av den långa halveringstiden för diazepam.

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Dåsighet, avtrubbade känslor, minskad vakenhet, förvirring, matthet, huvudvärk, yrsel, muskelsvaghet, ataxi eller dubbelseende inträffar ofta vid behandlingens början men försvinner normalt vid upprepad administrering. Bland äldre patienter kan läkemedlet orsaka förvirring vid höga dosnivåer. Det finns en ökad risk för fall och fallskador hos äldre patienter som använder bensodiazepiner.
Ökade salivmängder och slem i luftrören har rapporterats, särskilt hos barn.

Amnesi

Antegrad amnesi kan inträffa vid terapeutiska doser, risken ökar vid högre doser. Amnesieffekten kan vara kopplad till olämpligt beteende (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Beroende

Kontinuerlig användning (även i terapeutiska doser) kan leda till fysiskt och psykiskt beroende, när behandlingen avslutas kan detta leda till abstinens eller reboundfenomen (se avsnitt Varningar och försiktighet). Missbruk av bensodiazepiner har rapporterats.

Frekvensen av biverkningar rangordnas enligt följande:
Mycket vanliga (≥1/10);
Vanliga (≥1/100, <1/10);
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100);
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000);
Mycket sällsynta (<1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni.
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaxi.
Psykiska störningar	Vanliga	Förvirring.
	Sällsynta	Psykiatriska och paradoxala reaktioner som upphetsning, rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, inbillningar, raseriutbrott, hallucinationer, psykoser, minnesförlust, mardrömmar, opassande beteende och andra negativa beteendeeffekter.[1]

		Känslomässig tomhetskänsla, minskad vakenhet och depression.[2]
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Dåsighet.
	Vanliga	Ataxi, försämrad motorik, darrningar.
	Mindre vanliga	Antegrad amnesi.[3] Koncentrationssvårig heter, balansstörningar, yrsel, huvudvärk, sluddrande tal.
	Sällsynta	Medvetslöshet, sömnlöshet, dysartri.
Ögon	Ingen känd frekvens	Reversibla synstörnin gar: dimsyn, dubbelseende, ofrivilliga ögonrörelser.
Hjärtat	Sällsynta	Bradykardi, hjärtsvikt inklusive hjärtstillestånd.
Blodkärl	Sällsynta	Hypotension, synkope .
Andningsvägar, bröstkorg och medias tinum	Mindre vanliga	Andningsdepression.
	Sällsynta	Andningsstillestånd, ökad mängd slem i luftrören.
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	

		Besvär i magtarmkanalen (illamående, kräkningar, förstoppning, diarré), ökad salivproduktion.
	Sällsynta	Muntorrhet, ökad aptit.
Lever och gallvägar	Sällsynta	Gulsot, förändrade leverparametrar (höjning av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas).
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Allergiska hudreaktioner (klåda, erytem, utslag).
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Myasthenia gravis
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Urinretention, inkontinens.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Gynekomasti, impotens, ökad eller minskad sexlust.
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, abstinens (ångest, panik, hjärtklappning, svettningar, darrningar, gastrointestinala problem, irritation, aggression,

		störningar i sensorisk perception, muskelspasmer, allmän sjukdomskänsla, aptitlöshet, paranoid psykos, delirium och epileptiska anfall.)[4]
Undersökningar	Mycket sällsynta	Förhöjda transaminaser.

[1] Inträffar vid användning av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande läkemedel. Dessa reaktioner kan vara ganska allvarliga. Barn och äldre löper högre risk att drabbas. Om sådana symptom uppstår ska behandlingen med diazepam avbrytas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

[2] Pre-existerande depression kan visa sig vid användning av bensodiazepin.

[3] Kan inträffa vid terapeutiska doser men risken ökar vid högre dosering. Amnesieffekten kan vara kopplad till olämpligt beteende (se avsnitt Varningar och försiktighet).

[4] Sannolikheten för att utsättningssymptom uppträder och dess allvarlighetsgrad beror på behandlingstid, dosering och beroendenivå.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta

biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Vid samtliga fall av överdosering ska en bedömning göras för att fastställa om flera läkemedel har använts, till exempel vid självmordsförsök. Symptom på överdosering är tydligare vid intag av alkohol eller läkemedel som orsakar depression i det centrala nervsystemet.

Symptom
Symptom på lätt överdosering omfattar dåsighet, mental förvirring och letargi. I allvarligare fall kan symptomen omfatta ataxi, dysartri , hypotension och hypotoni. Allvarlig överdosering kan leda till cirkulations- eller andningsdepression (cyanos, medvetslöshet som kan leda till andningsstopp, hjärtstillestånd) och koma. Patienten måste då läggas in på intensivvårdsavdelning. Vid återhämtningsfasen från en överdosering har allvarlig oro och upprördhet rapporterats.

Behandling
Efter överdosering av orala bensodiazepiner kan framkallning av kräkning övervägas (inom en timme) om patienten är vid medvetande, eller ventrikelsköljning samtidigt som luftvägarna skyddas om patienten är medvetslös. Aktivt kol kan ges för att minska absorptionen under tidiga stadier av intoxikation.

Ytterligare behandling sker i symptomatiskt och understödjande syfte. Särskild uppmärksamhet ska ges respiratoriska och kardiovaskulära funktioner vid intensivvård.

Användning av flumazenil som är en särskild bensodiazepin-receptor-antagonist kan beaktas för att minska de sederande effekterna av bensodiazepiner helt eller delvis. Flumazenil ska endast administreras under noggrant kontrollerade förhållanden. På grund av flumazenilets korta halveringstid kan symptom på intoxikation med bensodiazepiner återkomma efter en kort tidsperiod. Det är därför viktigt att patientens kliniska status hela tiden kontrolleras. För vissa patientgrupper kan behandling med flumazenil krävas, särskilt för att undvika konstgjord andning. Detta gäller exempelvis patienter med befintliga andningsproblem eller risk för respiratorisk insufficiens, äldre patienter och barn. Flumazenil är avsett som ett komplement, inte ersättning för korrekt hantering av överdosering av bensodiazepin.
Man bör vara uppmärksam på uppkomsten av abstinenssymptom och krampanfall, särskilt hos patienter som behandlats med bensodiazepin under lång tid och blandad intoxikation med läkemedel som sänker tröskeln för anfall (t.ex. tricykliska antidepressiva medel).

Farmakodynamik

Den verksamma beståndsdelen är bensodiazepinderivatet diazepam. Diazepam förstärker den normala transmissionen av signalsubstansen GABA i CNS via specifika bensodiazepin receptorer. GABA hämmar transmissionen av flera viktiga signalsubstanser, såsom noradrenalin, serotonin, dopamin och acetylkolin. Affiniteten till bensodiazepinreceptorerna är intermediär (K_i = 8,9 nmol/l bestämd med 3-H-diazepam).

Diazepam är effektivt vid de vanliga ångestsymptomen oro, rastlöshet och spänning samt sederande. Den muskelrelaxerande effekten medieras via spinala synaptiska reflexer. Vid kontinuerlig behandling kan tolerans till den sederande effekten utvecklas, medan tolerans till den anxiolytiska effekten ej brukar uppträda. Påverkan på kardiovaskulära systemet samt på andningscentrum är ringa.

Farmakokinetik

Diazepam är en svag bas med mycket god fettlöslighet. Efter peroral tillförsel är biotillgängligheten 100%. Maximala plasmakoncentrationer nås inom ½–1 timme efter tablettintag. Diazepam distribueras snabbt med en halveringstid i distributionsfasen av ca 40 minuter (tabletter). Därpå följer en långsammare eliminationsfas, längre hos nyfödda, patienter med lever- eller njursjukdom och i allmänhet hos äldre. Kvinnor, äldre samt överviktiga patienter kan ha en längre halveringstid i eliminationsfasen till följd av ökad distributionsvolym (V_d). V_d hos yngre personer är ca 1,2 l/kg, hos äldre ca 2 l/kg. Halveringstiden i eliminationsfasen kan variera mellan 20 och 70 timmar. Protein bindningsgraden är ca 98%. Diazepam metaboliseras huvudsakligen till den aktiva metaboliten N-desmetyldiazepam. Vid engångsdos saknar denna metabolit klinisk betydelse. Halveringstiden i eliminationsfasen är något längre för N-desmetyldiazepam än för diazepam. Vid steady state uppnås terapeutiska nivåer av N-desmetyldiazepam, vilket bidrar till att diazepamdosen ofta kan sänkas efter någon veckas behandling. Diazepam utsöndras till största delen i urinen som glukuronid av metaboliterna N-desmetyldiazepam och oxazepam, ca 10% utsöndras med faeces. Den sederande effekten avklingar snabbare än serumkurvan antyder, redan i alfa-fasen (distributionsfasen).

Prekliniska uppgifter

-

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Stesolid 2 mg tablett: 1 tablett innehåller 2 mg diazepam.
Stesolid 5 mg tablett: 1 tablett innehåller 5 mg diazepam.
Stesolid 10 mg tablett: 1 tablett innehåller 10 mg diazepam.

Hjälpämne med känd effekt
Stesolid 2 mg tablett: Laktosmonohydrat 56,8 mg.
Stesolid 5 mg tablett: Laktosmonohydrat 100 mg.
Stesolid 10 mg tablett: Laktosmonohydrat 200 mg.

Förteckning över hjälpämnen

Tabletter 2 mg: Laktosmonohydrat 56,8 mg, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, polysorbat 80, pregelatiniserad stärkelse, talk.

Tabletter 5 mg: Laktosmonohydrat 100 mg, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, polysorbat 80, povidon, potatisstärkelse, talk.

Tabletter 10 mg: Laktosmonohydrat 200 mg, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, polysorbat 80, povidon, potatisstärkelse, talk.

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
5 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion
Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation
Tablett 2 mg Vit, flat med delskåra, diameter 6 mm, märkt "CC" och "C" på ömse sidor om klyftskåran.
25 styck burk, 70:39, F, Övriga förskrivare: tandläkare
100 styck burk, 75:36, F, Övriga förskrivare: tandläkare
50 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
250 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
500 styck burk (endast för dosdispensering och sjukhusbruk) (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Tablett 5 mg Vit, flat med delskåra, diameter 8 mm, märkt "CL" och "D" på ömse sidor om klyftskåran.
50 x 1 styck blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare
25 styck burk (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare
100 styck burk, 114:07, F, Övriga förskrivare: tandläkare
250 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
500 styck burk (endast för dosdispensering och sjukhusbruk) (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Tablett 10 mg Vit, kupad med delskåra, diameter 10 mm, märkt "CD" och "D" på ömse sidor om klyftskåran.
50 x 1 styck blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

25 styck burk (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare
100 styck burk, 118:49, F, Övriga förskrivare: tandläkare
250 styck burk (endast för dosdispensering) (fri prissättning), *tillhandahålls ej*