

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Stesolid 5 mg / annos peräruiskeliuos.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Diatsepaami 5 mg / annos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Peräruiskeliuos.

*Valmisteen kuvaus:* Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos keltaisessa polyeteenituubissa.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Akuutit ja krooniset neuroottiset tilat, joihin liittyy tuskaisuutta, levottomuutta ja jännittyneisyyttä. Unettomuuden hoito ahdistuneilla potilailla. Esilääkitys. Keskushermostoperäiset tai perifeeriset lihasspasmit.

Epileptiset kouristukset ja status epilepticus.

Muut kouristukset, esim. lasten kuumekouristukset ja niiden ennaltaehkäisy, eklampsia ja tetania.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Ohjeannos:*

*Aikuiset:* 10 mg. *Vanhemmat ja heikot potilaat:* 5 mg.

*Lapset:* Alle 1-vuotiaille vain profylaktisesti kouristuksiin. Alle 3 kk ikäisten lasten diatsepaamihoito vain sairaaloissa.

*1-3 -vuotiaat:* 5 mg.

*Yli 3 -vuotiaat:* 10 mg.

Poikkeustapauksissa voidaan 10 mg:n annos antaa 3-vuotiaillekin, jos lapsi painaa yli 12 kg.

Tarvittaessa annos uusitaan. Tällöin tulee tarkkailla lapsen hengitystä.

*Kuumekouristusten ennaltaehkäisy:* Ensisijaisena lääkkeenä tulee lapsille käyttää antipyreettiä. Diatsepaamilääkitys voidaan lisätä rinnalle, jos antipyreettilääkityksestä huolimatta lapsi kouristelee. Kuumeen noustua 38,5° C:een annostus on 0,5 mg/kg 2 kertaa vuorokaudessa. Tavallinen annos alle 3-vuotiaille on 5 mg, yli 3-vuotiaille 10 mg 12 tunnin välein. 10 mg:n kerta-annosta ei tule ylittää.

*Kouristuskohtaus:* 0,5-1 mg/kg. 20 mg:n kerta-annosta ei tule ylittää.

#### Hoidon kesto

Annostus ja hoidon kesto ovat yksilölliset. Potilaalle määrätään pienin tehokas annos mahdollisimman lyhyeksi ajaksi. Pitkäaikaista käyttöä ei suositella. Stesolid-peräruiskeliuos on tarkoitettu akuuttiin tilanteeseen jossa nopea, ahdistusta lievittävä tai rauhoittava vaikutus on toivottu eikä peroraalinen valmistemuoto sovellu käytettäviksi.

Hoitoaikaa ei missään indikaatiossa saa pidentää ennen kuin hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitu, eikä lääkityksen kesto saa ylittää 8 - 12 viikkoa. Hoidon aloituksen, seurannan ja lopetuksen pitää mahdollisuuksien mukaan tapahtua saman lääkärin valvonnassa. Katso kohta 4.4.

#### Hoidon asteittainen lopettaminen

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

#### Erityisryhmät:

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

#### Iäkkäät potilaat

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### Antotapa

Peräsuoleen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Stesolid peräruiskeliuos on vasta-aiheinen alla olevissa tilanteissa/sairauksissa:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Myasthenia gravis
- Uniapnea
- Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta.
- Vaikea-asteinen hengitysvajaus

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Alkoholin ja keskushermoston toimintaa lamaavien lääkkeiden samanaikainen käyttö

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

### Alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttö

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

### Toleranssi

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

### Riippuvuus

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

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

### Vieroitusoireet

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

### Rebound-unettomuus ja ahdistuneisuus

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

Jos epilepsiapotilaan tai muun kouristuskohtauksia kokeneen potilaan diatsepaamihoito lopetetaan äkillisesti, voi lääkityksen lopetus johtaa kouristuksiin tai epileptisiin kohtauksiin. Äkillisen hoidon lopettamisen jälkeen kouristuksia voi esiintyä myös sellaisilla potilailla, jotka väärinkäyttävät alkoholia tai huumeita.

Jotta vieroitusoireiden riski pysyisi mahdollisimman pienenä, on diatsepaamihoito lopetettava asteittain.

### Hoidon kesto

Hoidon kesto on mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2) ja se määräytyy käyttöaiheen mukaan. Potilaan tilaa on arvioitava viimeistään, kun hoitoa on jatkettu 4 viikon ajan. Tämän jälkeen tilannetta on seurattava säännöllisin välein. Jatkuvan hoidon tarvetta on arvioitava kriittisesti etenkin tilanteissa, joissa potilas on oireeton. Yleissääntönä hoidon kesto ei saa ylittää 8 - 12 viikkoa (sisältäen hoidon asteittaiseen lopettamiseen tarvittava aika). Tätä viikkomäärää ei saa ylittää arvioimatta tilannetta uudelleen.

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

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

#### Muistinmenetys

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

#### Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

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

#### Erityispotilasryhmät

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

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

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

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

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

Bentsodiatsepiinejä ei ole tarkoitettu psykoottisten sairauksien ensisijaiseksi hoitomuodoksi.

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

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

Stesolid-peräruiskeet sisältävät bentsyylialkoholia 15 mg/ml. Bentsyylialkoholin on todettu olevan toksinen keskosille ja vastasyntyneille. Valmisteen sisältämä bentsoehappo (1 mg/ml) voi aiheuttaa iho- ja limakalvoärsytystä.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

#### *Alkoholi*

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

#### *Fenobarbitaali*

Mekanismi: Lisää keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

Vaikutus: Lisääntynyt sedaation ja hengityslaman riski.

#### *Klotsapiini*

Mekanismi: Farmakodynaaminen synergismi.

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

Samanaikainen käyttö edellyttää erityistä varovaisuutta

#### *Teofylliini*

Mekanismi: Mahdollinen teofylliinin kilpaileva sitoutuminen aivojen adenosinireseptoreihin.

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

#### *Lihaskrelaksantit (suksametonit, tubokurariini)*

Mekanismi: Mahdollinen farmakodynaaminen antagonismi.

Vaikutus: Neuromuskulaarisen salpauksen muuttunut voimakkuus.

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Indusoidijat

### *Rifamysiinit (rifampisiini)*

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

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

### *Karbamatsepiini*

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

Vaikutus: Diatsepaamin vaikutuksen heikentyminen.

### *Fenytoiini*

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

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

Vaikutus diatsepaamiin: Diatsepaamin vaikutuksen heikentyminen.

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

### *Fenobarbitaali*

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

Vaikutus: Diatsepaamin vaikutuksen heikentyminen.

### Estäjät

#### *Viruslääkkeet (atatsanaviiri, ritonaviiri, delavirdiini, efavirensiini, indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri)*

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

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

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

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

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

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

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

### *Fluvoksamiini*

Mekanismi: Fluvoksamiini estää sekä CYP3A4- että CYP2C19-entsyymejä, mikä johtaa diatsepaamin oksidatiivisen metabolian estymiseen. Samanaikainen käyttö fluvoksamiinin kanssa johtaa diatsepaamin puoliintumisajan pitenemiseen ja sen plasmapitoisuuden noin kolminkertaistumiseen.

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

#### Samanaikainen käyttö edellyttää erityistä varovaisuutta

#### Indusoijat

##### *Kortikosteroidit:*

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

#### Estäjät

##### *Simetidiini*

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

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

##### *Omepratsoli*

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

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

##### *Esomepratsoli*

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

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

##### *Isoniatsidi*

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

Vaikutus: Diatsepaamin vaikutusten voimistuminen.

##### *Itrakonatsoli*

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

#### *Fluoksetiini*

**Mekanismi:** Fluoksetiini estää diatsepaamin metabolian CYP2C19:n ja muiden reittien kautta, mikä johtaa diatsepaamin pitoisuuden nousuun plasmassa sekä sen puhdistuman pienenemiseen.  
**Vaikutus:** Diatsepaamin vaikutusten voimistuminen. Samanaikaista käyttöä on seurattava tarkoin.

#### *Disulfiraami*

**Mekanismi:** Diatsepaamin metabolian heikentyminen, mikä johtaa diatsepaamin puoliintumisajan pidentymiseen ja diatsepaamipitoisuuden nousuun plasmassa. Diatsepaamin N-desmetyylimetaboliittien eliminaatio hidastuu, mikä voi voimistaa sedatiivisia vaikutuksia.  
**Vaikutus:** Keskushermostoa lamaavien vaikutusten, kuten sedaation, lisääntynyt riski.

#### *Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet*

**Mekanismi – vaikutus diatsepaamiin:** Diatsepaamin oksidatiivisen metabolian estyminen.  
**Mekanismi – vaikutus suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin:** Diatsepaamin ja suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisytablettien samanaikaisen käytön on todettu aiheuttaneen läpäisyvuotoa. Tämän reaktion syytä ei tunneta.  
**Vaikutus diatsepaamiin:** Diatsepaamin vaikutusten voimistuminen.  
**Vaikutus suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin:** Läpäisyvuoto; ehkäisyn pettämistä ei ole raportoitu.

#### *Greippimehu*

**Mekanismi:** Greippimehu estää CYP3A4:n toimintaa ja lisää diatsepaamin pitoisuutta plasmassa.  $C_{max}$ -arvo suurenee 1,5-kertaiseksi ja AUC-arvo 3,2-kertaiseksi.  
**Vaikutus:** Diatsepaamin vaikutusten mahdollinen voimistuminen.

#### Muut

##### *Sisapridi ja metoklopramidi*

**Mekanismi:** Nopeuttaa diatsepaamin imeytymistä.  
**Vaikutus:** Sedatiivinen vaikutus lisääntyy väliaikaisesti suun kautta annosteltavaa diatsepaamia käytettäessä.

##### *Levodopa*

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

##### *Valproaattihappo*

**Mekanismi:** Valproaattihappo syrjäyttää diatsepaamin plasman albumiinista ja estää siten diatsepaamin metabolian.  
**Vaikutus:** Suurentunut diatsepaamipitoisuus seerumissa.

##### *Ketamiini*

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

Vaikutus: Lisääntynyt sedaatio.

#### *Morfiini ja petidiini*

Mekanismi: Opioidilääkkeet hidastavat ruoansulatuskanavan motiliteettia

Vaikutus: Suun kautta otettavan diatsepaamin imeytyminen hidastuu.

#### *Siprofloksasiini*

Mekanismi: Pientää diatsepaamin puhdistumaa.

Vaikutus: Pidentää diatsepaamin puoliintumisaikaa, mutta ei vaikuta jakaantumistilavuuteen.

#### *Erytromysiini*

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

Vaikutus: Heikentää diatsepaamin puhdistumaa ja lisää siten diatsepaamin keskushermostovaikutusta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

### Raskaus

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

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

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

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

### Imetys

Diatsepaami erittyy rintamaitoon. Diatsepaamia ei saa käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Diatsepaamilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

Uneliaisuutta, tunteiden turtumista, valppauden vähenemistä, sekavuutta, väsymystä, päänsärkyä, huimausta, lihasteikkoutta, ataksiaa tai kaksoiskuvia esiintyy lähinnä hoidon alussa, mutta useimmiten oireet katoavat, kun lääkitystä jatketaan. Iäkkäillä potilailla voi esiintyä sekavuustiloja suuria annoksia käytettäessä. Bentsodiatsepiinejä käyttävien iäkkäiden potilaiden kaatumisriski ja kaatumisista aiheutuneiden murtumien riski on kohonnut.

Lisääntynyttä syljen- ja limaneritystä on raportoitu erityisesti lapsipotilailla.

##### *Muistinmenetys*

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

##### *Riippuvuus*

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

*Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti:*

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Harvinainen	Verenkuvan muutokset
	Hyvin harvinainen	Leukopenia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Anafylaksia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Sekavuus
	Harvinainen	Psykiatriset ja paradoksaaliset reaktiot, kuten kiihtymys, levottomuus, rauhattomuus, ärtyneisyys, aggressiivisuus, harhaluulot, raivo, aistiharhat, psykoosit, muistinmenetys, painajaiset, sopimaton käytös ja muut käyttäytymiseen liittyvät haittavaikutukset. <sup>1</sup>  Tunneköyhyys, huomiokyvyn heikkeneminen ja masennus. <sup>2</sup>
Hermosto	Hyvin yleinen	Uneliaisuus.
	Yleinen	Ataksia, motoristen kykyjen heikkeneminen, vapina.
	Melko harvinainen	Anterogradinen amnesia. <sup>3</sup> Keskitymisvaikeudet, tasapainohäiriöt,

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

<sup>1</sup> Tiedetään liittyvän bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden käyttöön. Nämä reaktiot voivat ovat melko vaikea-asteisia. Niiden todennäköisyys on tavallista suurempi lapsilla ja iäkkäillä potilailla. Diatsepaamin käyttö on lopetettava, jos kyseisiä oireita ilmenee (ks. kohta 4.4).

<sup>2</sup> Aiemmin alkanut masennus saattaa tulla esiin bentsodiatsepiinien käytön aikana.

<sup>3</sup> Voi esiintyä terapeuttisilla annoksilla; riski lisääntyy suurempia annoksia käytettäessä.

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

<sup>4</sup> Vieroitusoireiden todennäköisyys ja niiden vaikeusaste riippuvat hoidon kestosta, käytetystä annoksesta ja riippuvuuden vaikeusasteesta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

## 4.9 Yliannostus

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

### Oireet:

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

### Hoito:

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

Bentsodiatsepiinireseptorin antagonistin, flumatseniilin, käyttöä voidaan harkita bentsodiatsepiinien sedatiivisten vaikutusten täydelliseen tai osittaiseen kumoamiseen. Flumatseniilia saa antaa vain tarkkaan valvotuissa olosuhteissa. Flumatseniilin lyhyen puoliintumisajan vuoksi bentsodiatsepiinimyrkytyksen oireet voivat palata lyhyen ajan kuluttua. Potilaan kliinisen tilan seuranta on siksi ensiarvoisen tärkeää. Flumatseniilihoito voi olla hyödyksi joillekin potilasryhmille, etenkin hengityskoneeseen kytkemisen välttämiseksi. Tämä koskee esimerkiksi potilaita, joilla on olemassa oleva hengitystiesairaus tai uhkaava hengitysvajaus, iäkkäitä potilaita ja lapsia. Flumatseniili on tarkoitettu käytettäväksi muun bentsodiatsepiiniyliannostukseen annettavan asianmukaisen hoidon lisäksi, eikä korvaamaan muita toimenpiteitä. Vieroitusoireisiin ja kouristuksiin on varauduttava etenkin, jos potilas on käyttänyt bentsodiatsepiinejä pitkään tai hänellä on sekamyrkytys, jonka tiedetään laskevan kouristuskynnystä (esim. trisykliset masennuslääkkeet diatsepaamin lisäksi).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Diatsepaami sitoutuu aivoissa GABA<sub>A</sub>-reseptoreihin ns. bentsodiatsepiinikohtaan. Bentsodiatsepiinit ovat GABA<sub>A</sub>-agonisteja eli edistävät inhibitorisen välittäjäaineen, GABA:n vaikutusta.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Diatsepaami imeytyy nopeasti. Maksimaalinen plasmapitoisuus, joka vastaa noin 50 % i.v. -annoksesta, saavutetaan noin 10 minuutissa.

Plasman proteiineihin sitoutumisaste vastasyntyneillä on noin 85 %, aikuisilla noin 98 %.

Diatsepaami on rasvaliukoinen. Se jakaantuu nopeasti keskushermostoon ja perifeerisiin kudoksiin, kuten rasvakudokseen, josta se voi uudelleen jakautua.

Metaboloituminen tapahtuu pääasiassa maksassa hydroksylaatiolla ja glukuronidaatiolla.

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

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

Diatsepaamin puoliintumisaika on aikuisilla 20-50 tuntia, vanhuksilla 70-100 tuntia. Keskosilla puoliintumisaika voi olla 40-110 tuntia, täysaikaisilla vastasyntyneillä noin 30 tuntia, alle 1-vuotiailla noin 10 tuntia ja yli 1-vuotiailla noin 20 tuntia.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei tietoja.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Bentsoehappo, etanoli, propyleeniglykoli, natriumbentsoaatti, bentsyylialkoholi, puhdistettu vesi.

### 6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei ole.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5x 2,5 ml. Muovinen (LD polyeteeni)tuubi (rektioli) yksittäispakattuna alumiinifolioon.

### 6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ennen peräruiskeen antamista avataan kärjen suljin kiertämällä. Koko peräruiskeen kärki viedään peräsuoleen, 0-3-vuotiailla lapsilla kuitenkin vain ruiskun ensimmäiseen merkkiin asti. Peräruiske on pidettävä annosteltaessa aina kärki alaspäin suunnattuna, jolloin kärkiosa täyttyy nesteellä.

Peräruiske tyhjenetään puristamalla sitä peukalon ja etusormen välissä, ja vedetään ulos kokoon puristettuna. Oikean annostelun jälkeen peräruiskeeseen saa jäädä pieni ylimäärä nestettä.

Pakaroita pidetään hetki yhteen puristettuina lääkkeen pois valumisen estämiseksi.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

7659

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.12.1978  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.2.2004

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.12.2017