

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diapam 2 mg/ml oraalisuspensio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 2 mg:aa diatsepaamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: metyyli- ja propyyliparahydroksibentsoatti, fruktoosi, sorbitoli, propyleeniglykoli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.

Vaaleanpunainen tai punainen, mansikanmakuinen suspensio.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Ahdistuneisuus
- jännitys-, levottomuus- ja tuskatilat
- unettomuus
- *status epilepticus*
- kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden esilääkitys
- vaikeat alkoholin vieroitusoireet (esimerkiksi *delirium tremens*)
- lihasspasmit.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Yleensä 2–5 mg, sairaalahoidossa 5–10 mg, suun kautta kolmesti vuorokaudessa.

Hoitojakson on oltava mahdollisimman lyhyt. Koska diatsepaamin vaikutuksessa on suuria yksilöllisiä vaihteluita, on suositeltavaa aloittaa hoito pienellä annoksella, jota voidaan tarpeen mukaan suurentaa. Maksimiannosta ei saa ylittää. Hoidon alussa lääkkeen annostusta ja antoväliä tulee seurata tarkasti, jotta vältetään diatsepaamin elimistöön kertymisestä johtuva yliannostus.

*Unettomuus:* 2–10 mg, vanhuksilla 2–5 mg, iltaisin. Hoidon tulisi kestää muutamasta päivästä kahteen viikkoon, kuitenkin enintään neljä viikkoa, johon sisältyy lääkityksen asteittainen lopettaminen. Mikäli hoito näyttää pitkittyvän, on sen tarve ja haitat arvioitava huolellisesti.

*Vaikea ahdistuneisuus:* 10–20 mg kolmesti vuorokaudessa. Hoidon tulisi kestää korkeintaan 8–12 viikkoa, johon sisältyy lääkityksen asteittainen lopettaminen. Mikäli hoito näyttää pitkittyvän, on sen tarve ja haitat arvioitava huolellisesti.

*Lihasspasmit:* 5–10 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa.

*Vaikeiden alkoholin vieroitusoireiden kyllästyshoito:* 20 mg (mieluiten oraalisuspensiona) 1,5-2 tunnin välein, kunnes potilas nukkuu. Kokonaisannos saa olla korkeintaan 200 mg, ja hoidon on rajoitettava yhteen vuorokauteen.

#### *Pediatriset potilaat*

Alle 12-vuotiaille muuhun kuin kerta-annoshoitoon vain erikoislääkärin valvonnassa.

#### *Iäkkäät potilaat*

Vanhuksia hoidettaessa on syytä noudattaa erityistä varovaisuutta: sopiva alkuannos on 5 mg/vrk.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- *myasthenia gravis*
- bentsodiatsepiinien aiheuttama paradoksaalinen kiihtymys
- vaikea hengitysinsuffiensi
- vaikea uniapnea
- vaikea maksan vajaatoiminta.

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

#### Toleranssi

Diatsepaamin hypnoottiselle vaikutukselle saattaa muutaman viikon jatkuvan käytön jälkeen kehittyä toleranssi, joka johtaa tehon osittaiseen laskuun.

#### Riippuvuus

Pitkäaikaiseen diatsepaamihoitoon liittyy fyysisen ja psyykkisen riippuvuuden ja väärinkäytön vaara. Riippuvuuden kehittymisen riski kasvaa annoksen suurentuessa ja hoitoajan pitkittyessä. Riski on suurempi alkoholin ja lääkkeiden väärinkäyttäjillä. Fyysisen riippuvuuden kehityttyä hoidon äkillinen keskeyttäminen aiheuttaa vieroitusoireita, joita ovat mm. päänsärky, lihaskivut, ahdistuneisuus, jännittyneisyys, rauhattomuus, sekavuus ja ärtyisyys. Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä mm. derealisaatiota, depersonalisaatiota, hyperakusiaa, raajojen tunnottomuutta, valon-, äänen- ja kosketuksen arkuutta, hallusinaatioita ja epileptisiä kohtauksia.

Hoidon äkillinen lopettaminen voi myös ohimenevästi pahentaa unettomuutta ja ahdistuneisuutta (rebound-ilmio). Oireita voivat olla myös mielialan vaihtelut, unihäiriöt sekä levottomuus. Vieroitusoireiden ja rebound-ilmion välttämiseksi annosta tulee pienentää ja lääkitys lopettaa vähitellen.

#### Hoidon kesto

Hoidon pitäisi olla mahdollisimman lyhyt (ks. Annostus), unettomuuden hoidossa alle 4 viikkoa ja ahdistuneisuuden hoidossa alle 8-12 viikkoa, sisältäen hoidon asteittaisen lopettamisen. Lääkitystä ei tule jatkaa tätä pidempään ilman tilanteen uudelleenarviointia.

Hoidon alussa potilaalle tulisi kertoa, että lääkitys on määräaikainen ja että annostusta pienennetään asteittain. Potilaan on hyvä olla tietoinen myös rebound-ilmioista eli oireiden mahdollisesta palautumisesta lääkityksen loppuessa, jolloin voidaan minimoida oireiden uudelleen ilmenemisen aiheuttama ahdistuneisuus.

Jos diatsepaami vaihdetaan lyhytvaikutteiseen bentsodiatsepiiniin, on se tehtävä varovasti huomioiden

vieroitusoireiden mahdollisuus.

### Amnesia

Bentsodiatsepiinit saattavat aiheuttaa anterogradista amnesiaa, joka ilmenee yleensä vasta useita tunteja lääkkeenoton jälkeen. Amnesian riskin vähentämiseksi potilaan tulee nukkua häiriöttömissä olosuhteissa 7–8 tuntia.

### Psykiatriset ja paradoksaaliset reaktiot

Bentsodiatsepiinien käyttö saattaa aiheuttaa paradoksaalisia reaktioita, kuten rauhattomuutta, kiihtyneisyyttä, ärtyisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloja, painajaisunia, hallusinaatioita ja psykooseja. Paradoksaalisia reaktioita on havaittu erityisesti lapsi- ja vanhuspotilailla. Mikäli paradoksaalisia reaktioita havaitaan, lääkitys pitää lopettaa.

### Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Diapam-valmisteeseen ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Diapam-valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Diapam-valmistetta samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

### Pediatriset potilaat

Diatsepaamia ei pidä antaa lapsille ilman huolellista arviota lääkityksen tarpeesta; hoitajakson on oltava mahdollisimman lyhyt.

### Muut erityisryhmät

Vanhusten ja ylipainoisten potilaiden annostus on normaalia pienempi (ks. Annostus), sillä näillä ryhmillä diatsepaamin eliminaatio on tavanomaista hitaampaa. Potilaille, joilla on krooninen hengitysvajaus, suositellaan pienempää annostusta hengityslamariskin takia. Diatsepaamin käyttöön on syytä suhtautua pidättyvästi uniapneapotilailla. Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei saa hoitaa bentsodiatsepiineilla, sillä hoito saattaa aiheuttaa enkefalopatian.

Diatsepaamin käyttöön on syytä suhtautua pidättyvästi masennuksessa (itsemurhariski). Diatsepaamia ei pidä käyttää ainoana lääkkeenä psykoottisilla eikä masentuneilla potilailla, mutta sitä voidaan käyttää tilapäisesti psykoosin ja masennuksen yhteydessä ilmeneviin ahdistusoireisiin.

Bentsodiatsepiineja tulisi määrätä erityisen varovaisesti potilaille, joilla on esiintynyt alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Siirryttäessä diatsepaamista buspironiin, diatsepaamin annosta pienennetään asteittain muutaman viikon kuluessa buspironilääkityksen aikana. Vieroitettaessa bentsodiatsepiiniriippuvaisia potilaita apuna voidaan käyttää esim. karbamatsepiinia.

### Apuaineet

Diapam-oraalisuspensio sisältää säilytysaineina metyyli- ja propyyli parahydroksibentsoaattia, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää 30 mg fruktoosia ja 350 mg sorbitolia per millilitra. Fruktoosia tai sorbitolia sisältävien muiden valmisteiden sekä ravinnosta saatavan fruktoosin tai sorbitolin additiivinen vaikutus on huomioitava. Fruktoosi voi vahingoittaa hampaita. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI). Sorbitoli saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja olla lievästi laksatiivinen.

Tämä lääkevalmiste sisältää propyleeniglykolia 10,4 mg per millilitra. Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Opioidit: Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten Diapam-valmisteen, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Euforisoivat analgeetit saattavat myös voimistaa diatsepaamin aiheuttamaa psyykkistä riippuvuutta.

Diatsepaami voimistaa myös muiden aineiden, kuten alkoholin, antipsykoottien, barbituraattien, unilääkkeiden, antikonvulsanttien, anksiolyyttien, antihistamiinien ja yleisanestesia-aineiden aiheuttamaa keskushermoston lamaa.

Kofeiini, teofylliini ja tupakkatuotteet heikentävät diatsepaamin terapeuttista vaikutusta.

Diatsepaami voi heikentää Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden levodopahoidon tasapainoa.

Suoliston motiliteettia hidastavat aineet, kuten morfiini ja petidiini, hidastavat diatsepaamin imeytymistä, kun taas motiliteettia kiihdyttävät aineet, kuten metoklopramidi ja sisapridi, nopeuttavat imeytymistä.

Diatsepaamin eliminaatiota voivat hidastaa ehkäisytabletit, disulfiraami, fluvoksamiini, propranololi, metoprololi, siprofloksasiini, erytromysiini, simetidiini, omepratsoli ja isoniatsidi. Rifampisiini nopeuttaa diatsepaamin eliminaatiota. Myös muut CYP2C19- ja CYP3A4-isoentsyymejä inhiboivat ja indusoivat aineet voivat vaikuttaa diatsepaamin ja nordiatsepaamin eliminaatioon.

Esilääkityksenä annettu diatsepaami pidentää ketamiinin puoliintumisaikaa, jolloin sen vaikutus voimistuu.

Diatsepaami voi hidastaa digoksiinin erittymistä.

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Diatsepaami läpäisee istukan. Suuriannoksisissa eläinkokeissa diatsepaami on aiheuttanut sikiövaurioita ja poikaskuolemia.

Diatsepaamia ei suositella käytettäväksi raskauden (etenkään ensimmäisen kolmanneksen) aikana, ellei hoitava lääkäri pidä sitä välttämättömänä. Jos hoito katsotaan välttämättömäksi, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja pyrittävä lääkkeettömään jaksoon juuri ennen synnytystä.

Loppuraskauden aikana otettu diatsepaami voi aiheuttaa vastasyntyneessä psyykkistä riippuvuutta ja mahdollisesti vieroitusoireita, ja lisätä vapaan bilirubiinin pitoisuutta. Diatsepaamin käyttö pakottavien

lääketieteellisten syiden vuoksi raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle hypotermiaa, hypotoniaa ja keskivaikeaa hengityslamaa.

### Imetys

Diatsepaami erittyy ihmisen rintamaitoon. Imetyksenaikaista käyttöä ei suositella.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Diatsepaami saattaa heikentää suorituskykyä liikenteessä ja muissa erityistä tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä. Diatsepaamin tarkkaavaisuutta heikentävä vaikutus tulee voimakkaimmin esiin hoidon alussa, jolloin esimerkiksi ajamista on erityisesti syytä välttää.

Alkoholin vieroitusoireiden kyllästyshoidon jälkeen autolla ajoa ja muita erityistä tarkkaavaisuutta vaativia tehtäviä on syytä välttää viiden vuorokauden ajan.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Diatsepaami aiheuttaa annoksesta riippuvaa keskushermoston lamaa. Diatsepaamin ja muiden bentsodiatsepiinien tavallisin haittavaikutus on uneliaisuus, johon voi liittyä ataksiaa, sekavuutta, heikotusta, huimausta, päänsärkyä, kaksoiskuvia sekä lihasheikkoutta. Herkkyys näille oireille on yksilöllistä. Ne ovat annoksesta riippuvia ja vähenevät annosta pienennettäessä. Väsyttävä vaikutus on yleinen erityisesti vanhuksilla. Bentsodiatsepiinien väsyttävät ja koordinaatiohäiriöitä aiheuttavat vaikutukset ovat voimakkaimmillaan hoidon alussa ja niille kehittyy jatkuvassa käytössä toleranssi.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty 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 arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos					Verenkuvan muutokset
Psykkiset häiriöt		Uneliaisuus	Sekavuus	Amnesia, paradoksaaliset reaktiot (kiihtyneisyys, aggressiivisuus)	
Hermosto			Huimaus, päänsärky, ataksia		
Silmät			Kaksoiskuvat		
Iho ja ihonalainen kudosis				Allergiset iho-oireet	
Luusto, lihakset ja sidekudosis			Lihashyökköus		

Anterogradista amnesiaa saattaa esiintyä terapeuttisilla annoksilla ja suuremmilla annoksilla näiden oireiden mahdollisuus kasvaa. Muistamattomuuteen saattaa liittyä epätarkoituksenmukaista käytöstä. Ks. myös Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet.

Bentsodiatsepiinit voivat joissakin tapauksissa pahentaa depressiota.

Diatsepaami voi aiheuttaa muiden bentsodiatsepiinien tapaan ns. paradoksaalisia reaktioita, jotka saattavat ilmetä mm. kiihtyneisyytenä ja aggressiivisena käyttäytymisenä. Näitä reaktioita voi esiintyä etenkin lapsilla, vanhuksilla ja potilailla, joilla on keskushermoston sairaus.

Bentsodiatsepiinien käyttö voi jo tavallisin hoitoannoksina ja lyhytaikaisen käytön jälkeen aiheuttaa fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta. Hoidon äkillinen lopettaminen aiheuttaa tällöin vieroitus- tai rebound-oireita (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Bentsodiatsepiinien väärinkäyttöä on raportoitu.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Diatsepaamin yliannostus aiheuttaa lähinnä tavanomaisten haittavaikutusten voimistumista; hyvin suurista annoksista voi seurata hypotermia, hypotensio ja hengityslama. Aikuiselle kohtalaisen myrkytyksen aiheuttaa noin 300 mg diatsepaamia. Pelkän diatsepaamin aiheuttamat hengenvaaralliset myrkytykset ovat harvinaisia; alkoholi ja muut keskushermostoa lamaavat aineet kuitenkin lisäävät diatsepaamin myrkyllisyyttä.

### Hoito

Oraalisten Diapam-valmisteiden yliannostuksen hoidossa annetaan lääkehiiltä. Muuten hoito on oireenmukainen. Hengityslama voidaan kumota flumatseniililla (aluksi 0,2–0,3 mg i.v., sitten 0,1 mg/min 2 mg:aan asti tai kunnes hengityslama on kumoutunut). Flumatseniilin vaikutus on melko lyhyt (15–140 min), ja lisäannoksia voidaan antaa, mikäli hengityslama jälleen ilmaantuu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N05BA01

Diatsepaami, kuten muutkin bentsodiatsepiinit, sitoutuu GABA<sub>A</sub>-reseptorikompleksissa bentsodiatsepiinireseptoriin ja tehostaa gamma-aminovoihapon neurotransmissiota estävää vaikutusta. Vaikutukset kohdistuvat lähes yksinomaan keskushermostoon. Pienet pitoisuudet vaikuttavat lähinnä anksiolyyttisesti, pitoisuuden noustessa ilmaantuvat myös kouristuksia estävä vaikutus, sedaatio, amnesia, lihaksia relaksoiva vaikutus, hypnoottinen vaikutus ja anestesia.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Diatsepaami imeytyy nopeasti ja täydellisesti ruoansulatuskanavasta, eikä sillä ole merkittävää

ensikierron aineenvaihduntaa. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 20–90 minuutissa suun kautta annosteltaessa. Ruokailu ei vaikuta diatsepaamin imeytymiseen. Diatsepaamista on plasmassa vapaana 1–2 % ja sen jakaantumistilavuus on 1,1 l/kg. Se läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon. Diatsepaamin puoliintumisaika on 20–100 tuntia. Se metaboloituu aktiivisiksi metaboliiteiksi: nordiatsepaamiksi (puoliintumisaika 30–200 h) ja tematsepaamiksi (5–20 h) sekä edelleen oksatsepaamiksi (5–15 h). Näistä lähinnä nordiatsepaamilla on käytännön merkitystä. Diatsepaami erittyy pääasiassa konjugoituneina metaboliiteina virtsaan. Diatsepaami eliminoituu tavanomaista hitaammin maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja vanhuksilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Diatsepaamin LD<sub>50</sub> oraalisesti rotalle on 710 mg/kg.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)  
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)  
Sorbitoli 70 % (E420)  
Fruktoosi 70 %  
Glyseroli 85 %  
Dinatriumedetaatti  
Karmelloosinatrium  
Sakkariinatrium  
Erytrosiini (E127)  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Mansikka-aromi [luontainen mansikka-aromi, propyleeniglykoli (E1520)]  
Toffeearomi  
Sorbitanimonolauraatti  
Sitruunahappo, vedetön  
Natriumfosfaatti, vedetön  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Ruskea lasipullo, alumiinikierrekorkki.  
200 ml

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5751

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. huhtikuuta 1969  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. tammikuuta 2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.6.2020



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diapam 2 mg/ml oral suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter innehåller 2 mg diazepam.

Hjälpämnen med känd effekt: metyl- och propylhydroxibensoat, fruktos, sorbitol, propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension.

Rosa eller röd suspension med jordgubbssmak.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- ångest
- tillstånd med spänning, rastlöshet och vända
- sömnlöshet
- *status epilepticus*
- som premedicinering inför kirurgiska och diagnostiska ingrepp
- svårartade symptom av alkoholabstinens (t.ex. *delirium tremens*)
- muskelspasmer.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Vanligtvis 2–5 mg, vid sjukhusvård 5–10 mg, oralt tre gånger per dygn.

Behandlingsperioden ska vara så kort som möjligt. På grund av stor individuell variation i effekten av diazepam rekommenderas det att behandlingen påbörjas med en liten dos som vid behov kan ökas. Den maximala dosen får inte överskridas. I början av behandlingen ska doseringen och doseringsfrekvensen övervakas noga för att undvika överdosering som orsakas av ansamling av diazepam i kroppen.

*Sömnlöshet:* 2–10 mg, hos äldre personer 2–5 mg, på kvällen. Behandlingens längd är några dagar till två veckor, dock högst fyra veckor, inklusive gradvis avslutning av behandlingen. Vid eventuell fortsatt behandling ska behovet för och riskerna med behandlingen övervägas noga.

*Svår ångest:* 10–20 mg tre gånger per dygn. Behandlingen bör pågå under högst 8–12 veckor, inklusive gradvis avslutning av behandlingen. Vid eventuell fortsatt behandling ska behovet för och riskerna med behandlingen övervägas noga.

*Muskelspasmer:* 5–10 mg 2–3 gånger per dygn.

*Svårartade symptom av alkoholabstinens:* 20 mg (helst som oral suspension) med 1,5–2 timmars mellanrum tills patienten somnar. Den totala dosen får inte överskrida 200 mg, och behandlingen får pågå under högst ett dygn.

#### *Pediatrik population*

Till barn under 12 år endast under övervakning av specialistläkare, såvida det inte handlar om en enkeldos.

#### *Äldre patienter*

Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av äldre patienter: lämplig startdos är 5 mg/dygn.

### **4.3 Kontraindikationer**

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- *myasthenia gravis*
- paradoxal upphetsning orsakad av bensodiazepin
- svår andningsinsufficiens
- svår sömnapné
- svårt nedsatt leverfunktion.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Tolerans

Efter några veckors kontinuerlig användning kan patienten utveckla tolerans för den hypnotiska effekten av diazepam, vilket leder till en viss minskning av effekten.

#### Beroende

En långvarig behandling med diazepam omfattar risken för fysiskt och psykiskt beroende samt missbruk. Risken för att utveckla ett beroende ökar då dosen blir större och behandlingstiden längre. Risken är större för patienter som missbrukar alkohol eller läkemedel. När fysiskt beroende har utvecklats orsakar ett plötsligt upphörande av behandlingen abstinenssymptom i form av huvudvärk, muskelvärk, ångest, spänningar, orolighet, förvirring och irritabilitet. Vid svåra fall kan det förekomma bl.a. derealisation, depersonalisation, hyperakusi, domningar i extremiteter, känslighet för ljus, ljud och beröring, hallucinationer och epileptiska anfall.

Plötsligt avbrytande av behandlingen kan också leda till övergående försämring av sömnlöshet och ångest (reboundfenomen). Symptomen kan även innefatta humörväxlingar, sömnstörningar och rastlöshet. För att undvika abstinenssymptom och reboundfenomenet bör dosen minskas och behandlingen avslutas gradvis.

#### Behandlingstid

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt (se Dosering). Behandlingstiden är under 4 veckor för sömnlöshet och under 8-12 veckor för ångest, inklusive gradvis avslutning av behandlingen. Behandlingen bör inte pågå längre än vad som anges ovan utan att en ny bedömning av situationen genomförs.

I början av behandlingen bör patienten informeras om att behandlingen endast pågår under en begränsad tid och att doseringen kommer att minskas gradvis. Patienten bör vara medveten om

reboundfenomenet, dvs. att symptomen kan komma tillbaka när behandlingen avslutas, för att minimera ångest om detta sker.

Byte från diazepam till en kortverkande bensodiazepin ska ske med försiktighet på grund av risken för abstinenssymptom.

### Amnesi

Bensodiazepiner kan framkalla anterograd amnesi. Tillståndet uppträder oftast flera timmar efter intag av läkemedlet. För att minska risken för amnesi bör patienten ha möjlighet till 7–8 timmars ostörd sömn.

### Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Användning av bensodiazepiner kan förorsaka paradoxala reaktioner, såsom rastlöshet, upphetsning, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, mardrömmar, hallucinationer och psykos. Paradoxala reaktioner har iakttagits speciellt hos barn och äldre. Om paradoxala reaktioner förekommer, bör behandlingen avslutas.

### Risker vid samtidig användning av opioider

Användning av Diapam tillsammans med opioider kan förorsaka sederig, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av opioider och sederande läkemedel såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel såsom Diapam förbehållas patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är lämpliga.

Om patienten förskrivs Diapam samtidigt med opioider, måste den minsta möjliga dosen förskrivas och behandlingstiden måste vara så kort som möjligt (se även allmänna doseringsrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienten måste övervakas noga för tecken på andningsdepression och sederig. Det rekommenderas starkt att patienten och patientens närstående informeras om att vara uppmärksamma på dessa symptom (se avsnitt 4.5).

### Pediatrisk population

Diazepam ska inte ges till barn utan noggrann bedömning av behovet av behandling, och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

### Andra särskilda patientgrupper

Äldre och överviktiga patienter ska ges en mindre dos (se Dosering), eftersom diazepam elimineras långsammare hos dessa grupper. För patienter med kronisk andningsinsufficiens rekommenderas en mindre dos för att minska på risken för andningsdepression. Man bör vara återhållsam i behandlingen av sömnapnépatienter med diazepam. Patienter med svårt nedsatt leverfunktion får inte behandlas med bensodiazepiner, eftersom behandlingen kan orsaka encefalopati.

Man bör vara återhållsam med användning av diazepam till patienter med depression (självmoordsrisk). Diazepam ska inte användas som enda läkemedel vid behandling av psykotiska eller deprimerade patienter, men det kan användas tillfälligt vid psykos- eller depressionsrelaterad ångest.

Bensodiazepiner bör förskrivas med speciell försiktighet till patienter som har missbrukat alkohol eller läkemedel.

Vid övergången från diazepam till buspiron minskas diazepamdosen gradvis under några veckor under buspironbehandlingen. Vid avvänjning av bensodiazepinberoende patienter kan karbamazepin användas som stöd för avvänjningen.

## Hjälpämnen

Diapam oral suspension innehåller metyl- och propylhydroxibensoat som konserveringsmedel, vilka kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Detta läkemedel innehåller 30 mg fruktos och 350 mg sorbitol per milliliter. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller fruktos eller sorbitol och födoingredienser av fruktos eller sorbitol ska beaktas. Fruktos kan vara skadligt för tänderna. Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt. Patienter med arvsbunden fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel. Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Detta läkemedel innehåller 10,4 mg propylenglykol per milliliter. Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos nyfödda.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per milliliter, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Opioider: Samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Diapam, med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av den additiva depressiva effekten på centrala nervsystemet. Dosering och varaktighet av samtidig behandling ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Euforiserande analgetika kan också leda till förstärkt psykiskt beroende av diazepam.

Diazepam förstärker även den CNS-depressiva effekten av andra substanser såsom alkohol, antipsykotiska läkemedel, barbiturater, sömnmedel, antikonvulsiva medel, anxiolytika, antihistaminer och allmänanestetika.

Koffein, teofyllin och tobaksprodukter minskar den terapeutiska effekten av diazepam.

Diazepam kan försämra behandlingskontrollen vid levodopabehandling hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Läkemedel som minskar tarmmotiliteten (såsom morfin och petidin) fördröjer absorptionen av diazepam medan läkemedel som ökar tarmmotiliteten (såsom metoklopramid och cisaprid) påskyndar absorptionen.

Orala preventivmedel, disulfiram, fluvoxamin, propranolol, metoprolol, ciprofloxacin, erytromycin, cimetidin, omeprazol och isoniazid kan fördröja elimineringen av diazepam. Rifampicin påskyndar elimineringen av diazepam. Även andra substanser som hämmar eller inducerar isoenzymerna CYP2C19 och CYP3A4 kan påverka elimineringen av diazepam och nordiazepam.

Premedicinering med diazepam leder till ökad halveringstid och förstärkt effekt av ketamin.

Diazepam kan fördröja elimineringen av digoxin.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Diazepam passerar placenta. I djurstudier med höga doser av diazepam observerades fosterskador och dödsfall hos avkomman.

Användning av diazepam rekommenderas inte under graviditet (särskilt inte under den första trimestern) om inte den behandlande läkaren anser att det är nödvändigt. Om behandlingen anses nödvändig ska minsta effektiva dos användas och behandlingsuppehåll eftersträvas strax före förlossningen. Användning av diazepam i slutskedet av graviditeten kan leda till psykiskt beroende och eventuella abstinenssymptom hos det nyfödda barnet samt öka koncentrationen av fritt bilirubin. Om diazepam av tvingande medicinska skäl används i slutskedet av graviditeten eller under förlossningen kan det nyfödda barnet utveckla hypotermi, hypotoni och måttlig respiratorisk depression.

#### Amning

Diazepam utsöndras i bröstmjolk hos människa. Användning rekommenderas inte under amning.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Diazepam kan försämra prestationsförmågan i trafiken och vid andra sysslor som kräver särskild uppmärksamhet. Försämringen av uppmärksamhet är kraftigast i början av diazepambehandlingen och särskilt bilkörning ska därför undvikas i detta skede.

Efter behandling av alkoholabstinens med upprepade doser ska bilkörning och andra sysslor som kräver särskild uppmärksamhet undvikas i fem dygn.

#### **4.8 Biverkningar**

Diazepam orsakar dosberoende depression av centrala nervsystemet. Den vanligaste biverkningen för diazepam och andra bensodiazepiner är sömnhet som kan vara förknippad med ataxi, förvirring, svaghetskänsla, yrsel, huvudvärk, dubbelseende och muskelsvaghet. Känsligheten för dessa symptom är individuell. Biverkningarna är dosberoende och blir färre när dosen minskas. Trötthet är vanligt särskilt hos äldre. Trötthet och koordinationsstörningar som orsakas av bensodiazepiner är kraftigast i början av behandlingen, men patienten utvecklar tolerans mot dessa symptom vid fortsatt behandling.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ),

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

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ),

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Blodet och lymfsystemet					Förändringar i blodbilden
Psykiska störningar		Sömnhet	Förvirring	Amnesi, paradoxala reaktioner (upphetsning, aggressivitet)	
Centrala och perifera nervsystemet			Yrsel, huvudvärk, ataxi		
Ögon			Dubbelseende		
Hud och subkutan vävnad				Allergiska hudreaktioner	
Muskuloskeletala systemet och			Muskelsvaghet		

bindväv					
---------	--	--	--	--	--

Anterograd amnesi kan förekomma vid terapeutiska doser och risken för dessa symptom ökar vid högre doser. Amnesin kan vara kopplad till olämpligt beteende. Se även Varningar och försiktighet.

Bensodiazepiner kan i vissa fall förvärra depression.

I likhet med andra bensodiazepiner kan diazepam orsaka paradoxala reaktioner som kan ta sig uttryck i bl.a. upphetsning och aggressivt beteende. Sådana reaktioner kan förekomma särskilt hos barn, äldre och patienter med sjukdomar i centrala nervsystemet.

Behandling med bensodiazepiner kan, även vid vanliga terapeutiska doser och kortvarig användning, leda till fysiskt och psykiskt beroende. I sådana fall resulterar plötsligt avbrytande av behandlingen i abstinens- eller reboundsymptom (se Varningar och försiktighet). Missbruk av bensodiazepiner har rapporterats.

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symptom

Överdoser av diazepam orsakar främst förstärkning av de vanliga biverkningarna, mycket höga doser kan leda till hypotermi, hypotoni och andningsdepression. Hos vuxna resulterar en dos om cirka 300 mg diazepam i måttlig förgiftning. Livshotande förgiftningar med enbart diazepam är sällsynta; alkohol och andra medel som orsakar depression av centrala nervsystemet ökar dock toxiciteten av diazepam.

### Behandling

Vid behandling av oral överdosering med Diapam ges medicinskt kol. I övrigt är behandlingen symptomatisk. Andningsdepressionen kan upphävas genom administrering av flumazenil (till en början 0,2–0,3 mg i.v., därefter 0,1 mg/min upp till 2 mg eller tills andningsdepressionen har försvunnit). Effekten av flumazenil är ganska kort (15–140 min) och patienten kan ges ytterligare doser om andningsdepression uppstår på nytt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för psykos och neuros samt sömnmedel, bensodiazepinderivat, ATC-kod: N05BA01

I likhet med andra bensodiazepiner binder diazepam till bensodiazepinreceptorer på GABA<sub>A</sub>-receptorkomplexet och förstärker den inhiberande effekten av gamma-aminosmörsyra på neurotransmission. Diazepam påverkar nästan enbart det centrala nervsystemet. Vid låga

koncentrationer har diazepam främst en ångstdämpande effekt. Vid högre koncentrationer observeras även en kramphämmande effekt, sederig, amnesi, en muskelrelaxerande effekt, en hypnotisk effekt och anestesi.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Diazepam absorberas snabbt och fullständigt från mag-tarmkanalen och det förekommer ingen betydande förstapassagemetabolism. Vid oral administrering uppnås maximal koncentration i serum inom 20–90 minuter. Intag av föda påverkar inte absorptionen av diazepam. 1–2 % av diazepam förekommer som fritt läkemedel i plasma och distributionsvolymen är 1,1 l/kg. Läkemedlet passerar placenta och utsöndras i bröstmjolk. Halveringstiden för diazepam är 20–100 timmar. Diazepam metaboliseras till de aktiva metaboliterna nordiazepam (halveringstid 30–200 h) och temazepam (5–20 h) och vidare till oxazepam (5–15 h). Det är främst nordiazepam som är av praktisk betydelse. Diazepam utsöndras i urinen främst som konjugerade metaboliter. Diazepam elimineras långsammare än vanligt hos patienter med nedsatt leverfunktion och hos äldre.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

LD<sub>50</sub> för diazepam är 710 mg/kg efter oral administrering till råttor.

# 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

## 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Metylhydroxibensoat (E218)  
Propylhydroxibensoat (E216)  
Sorbitol 70 % (E420)  
Fruktos 70 %  
Glycerol 85 %  
Dinatriumedetat  
Karmellosnatrium  
Sackarinnatrium  
Erytrosin (E127)  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Jordgubbsarom [naturlig jordgubbsarom, propylenglykol (E1520)]  
Kolaarom  
Sorbitanmonolaurat  
Citronsyra, vattenfri  
Natriumfosfat, vattenfri  
Rengjort vatten

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

2 år.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C).

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasflaska, aluminiumskruvkork.

200 ml

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5751

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 30 april 1969  
Datum för den senaste förnyelsen: 17 januari 2008

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.6.2020