

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

Annostusta on pienennettävä iäkkäillä ataksian ja sekavuuden riskin vuoksi. Ne voivat aiheuttaa kaatumisia ja vammoja. Vanhuksia hoidettaessa on syytä noudattaa erityistä varovaisuutta: sopiva alkuannos on 5 mg/vrk.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- *myasthenia gravis*
- bentsodiatsepiinien aiheuttama paradoksaalinen kiihtymys
- vaikea hengitysvajaus
- vaikea uniapnea
- vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Toleranssi

Osittainen tehon lasku bentsodiatsepiinien hypnoottiselle vaikutukselle saattaa kehittyä muutaman viikon jatkuvan käytön jälkeen. Tästä syystä bentsodiatsepiinihoito ei yleensä saa olla yhtä kuukautta pidempi.

Riippuvuus

Pitkäaikaiseen bentsodiatsepiinihoitoon liittyy fyysisen ja psyykkisen riippuvuuden ja väärinkäytön riski. Riippuvuuden kehittymisen riski kasvaa annoksen suurentuessa ja hoitoajan pitkittyessä. Riski on suurempi alkoholin ja lääkkeiden väärinkäyttäjillä sekä potilailla, joilla on merkittäviä persoonallisuushäiriöitä. Tällaisilla potilailla säännöllinen seuranta on hyvin tärkeää, reseptien toistuvaa rutiininomaista uusimista on vältettävä ja hoito on lopetettava asteittain.

Hoidosta vieroittaminen

Fyysisen riippuvuuden kehittyttyä hoidon äkillinen keskeyttäminen aiheuttaa vieroitusoireita, joita ovat mm. päänsärky, lihaskivut, voimakas ahdistuneisuus, jännittyneisyys, rauhattomuus, sekavuus ja ärtyisyys. Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä mm. derealisaatiota, depersonalisaatiota, hyperakusaa, raajojen tunnottomuutta ja kihelmöintiä, valon-, äänen- ja kosketusarkuutta, hallusinaatioita ja epileptisiä kohtauksia.

Unettomuuden ja ahdistuneisuuden uusiutuminen (rebound-ilmiö)

Hoidon äkillinen lopettaminen voi myös ohimenevästi pahentaa unettomuutta ja ahdistuneisuutta (rebound-ilmiö). Oireita voivat olla myös mielialan vaihtelut, ahdistuneisuus tai unihäiriöt sekä levottomuus. Vieroitusoireiden ja rebound-ilmiön välttämiseksi annostusta on säännöllisen käytön jälkeen pienennettävä vähitellen.

Hoidon kesto

Hoidon pitäisi olla mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2), unettomuuden hoidossa alle 4 viikkoa ja ahdistuneisuuden hoidossa korkeintaan 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-ilmiöstä 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 (ks. kohta 4.8). Amnesiaan voi liittyä epäasianmukaista käyttäytymistä.

Psykiatriset ja paradoksaaliset reaktiot

Bentsodiatsepiinien käyttö saattaa aiheuttaa paradoksaalisia reaktioita, kuten rauhattomuutta, kiihtyneisyyttä, ärtyisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloja, raivokohtauksia, painajaisunia, hallusinaatioita, psykooseja sekä epäasianmukaista käyttäytymistä ja muita käyttäytymishäiriöitä.

Itsemurha-ajatukset ja masennus

Jotkin epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet itsemurhien ja itsemurhayritysten ilmaantuvuuden lisääntyneen masennusdiagnoosista riippumatta potilailla, joita on hoidettu bentsodiatsepiineilla tai unilääkkeillä, mukaan lukien diatsepaami. Syy-yhteyttä ei kuitenkaan ole osoitettu.

Bentsodiatsepiineja ja bentsodiatsepiinien kaltaisia lääkkeitä kuten diatsepaamia ei saa käyttää, mikäli potilas ei saa masennukseen tai masennukseen liittyvään ahdistuneisuuteen asianmukaista hoitoa (tällaisilla potilailla voi esiintyä itsemurhia).

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Diapam-valmisteen 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).

Pediatriiset potilaat

Diatsepaamia ei pidä antaa lapsille ilman huolellista arviota lääkityksen tarpeesta, ja hoitojakson on oltava mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2).

Muut erityisryhmät

Vanhusten tai muuten heikkokuntoisten ja ylipainoisten potilaiden annostus on normaalia pienempi (ks. kohta 4.2), sillä näillä ryhmillä diatsepaamin eliminaatio on tavanomaista hitaampaa.

Potilaille, joilla on krooninen hengitysvajaus, suositellaan pienempää annostusta hengityslamariskin takia (ks. kohta 4.3).

Bentsodiatsepiinien käyttöön on syytä suhtautua pidättyvästi uniapnea- ja hengitysvajauspotilailla (ks. kohta 4.3).

Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei saa hoitaa bentsodiatsepiineilla, sillä hoito saattaa aiheuttaa enkefalopatian (ks. kohta 4.3).

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

Bentsodiatsepiineja ei pidä käyttää ainoana lääkkeenä psykoottisille eikä masentuneille potilaille.

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 parahydroksibentsoattia, 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 samanaikaisen annon 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 (23 mg) natriumia 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, masennuslääkkeiden, antikvulsanttien, anksiolyyttien, sedatiivisten 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Diatsepaami läpäisee istukan. Suuriannoksissa 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 suorituskkyä 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 kehittyä jatkuvassa käytössä toleranssi. Bentsodiatsepiinit voivat joissakin tapauksissa pahentaa depressiota.

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 esiintyvyyden arviointiin).

| | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen |
|--------------------|---------------|-------------|-------------------|---|--|
| Immuunijärjestelmä | | | | | Yliherkkyysreaktiot, anafylaktiset/anafylaktistyyppiset reaktiot |
| Veri ja imukudos | | | | | Verenkuvan muutokset |
| Psyykkiset häiriöt | | Uneliaisuus | Sekavuus | Amnesia ¹⁾ , paradoksaaliset | |

| | | | | | |
|----------------------------------|--|--|-----------------------------------|---------------------------|--|
| | | | | reaktiot ²⁾ | |
| Hermosto | | | Huimaus, päänsärky, ataksia | | |
| Silmät | | | Kaksoiskuvat | | |
| Iho ja ihonalainen kudos | | | | Allergiset iho- oireet | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Lihashaikkous | | |

¹⁾Anterogradista amnesiaa saattaa esiintyä terapeuttisilla annoksilla ja suuremmilla annoksilla näiden oireiden mahdollisuus kasvaa. Muistamattomuuteen saattaa liittyä epätarkoituksenmukaista käytöstä (ks. kohta 4.4).

²⁾Bentsodiatsepiinien käyttö saattaa aiheuttaa paradoksaalisia reaktioita, kuten rauhattomuutta, kiihtyneisyyttä, ärtyisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloja, painajaisia, hallusinaatioita, psykooseja, poikkeavaa käyttäytymistä (voi liittyä amnesiaan), unissakävelyä ja muita käyttäytymishäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Lääkeriippuvuus

Bentsodiatsepiinit voivat jo tavallisin hoitoannoksilla ja lyhytaikaisen käytön jälkeen aiheuttaa fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta. Hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa tällöin vieroitus- tai rebound-oireita (ks. kohta 4.4). 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
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen hoidossa on aina muistettava, että potilas on voinut ottaa useita eri aineita. Yliannostuksen oireet ovat voimakkaampia, jos potilas on ottanut keskushermostoa lamaavia aineita (mukaan lukien alkoholi).

Oireet

Bentsodiatsepiiniyliannostus ilmenee yleensä eriasteisena keskushermostolamana (vaihtelee tokkuraisuudesta koomaan). Lievissä tapauksissa oireisiin kuuluu tokkuraisuutta, sekavuutta ja letargiaa. Vakavammassa tapauksissa ja etenkin jos potilas on ottanut muita keskushermostoa lamaavia aineita tai alkoholia, yliannostus voi aiheuttaa ataksiaa, hypotensiota, lihasten hypotoniaa, hengityslamaa, tajunnan tason muutoksia uneliaisuudesta syvään koomaan ja harvinaisissa tapauksissa kuoleman.

Hoito

Bentsodiatsepiiniyliannostuksen hoito on oireenmukaista. Lääkehiiltä on annettava viipymättä, mikäli aiheellista. Bentsodiatsepiinien antagonistit flumatseniili voi olla hyödyksi sairaalapotilaiden bentsodiatsepiiniyliannostuksen hoidossa, kun olosuhteet ovat tarkoin valvotut. Flumatseniili on lisähoito, eikä se korvaa pääasiallista hoitoa. Ennen flumatseniilin käyttöä on perehdyttävä

flumatseniilin valmisteyhteenvetoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Diatsepaami, kuten muutkin bentsodiatsepiinit, sitoutuu GABA_A-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 Farmakokinetiikka

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 LD₅₀ oraalisesti rotalle on 710 mg/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti..

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

4.2.2021

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. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension.

Rosa eller röd suspension med jordgubbssmak.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- ångest
- tillstånd med spänning, rastlöshet och vanda
- 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.

Pediatrisk population

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

Äldre patienter

Dosen ska minskas hos äldre p.g.a. risken för ataxi och förvirring. De kan orsaka fall och skador. Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av äldre patienter: lämplig startdos är 5 mg/dygn.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Tolerans

En viss minskning av styrkan av den hypnotiska effekten hos bensodiazepiner kan utvecklas efter några veckors kontinuerlig användning. Därför ska behandlingen med bensodiazepin vanligtvis inte överstiga en månad.

Beroende

En långvarig bensodiazepinbehandling är förknippad med 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 samt hos patienter med betydande personlighetsstörningar. Regelbunden kontroll av dessa patienter är mycket viktig, upprepad förnyelse av recept ska undvikas och behandlingen ska avbrytas gradvis.

Avvänjning från abstinensbesvär

När fysiskt beroende har utvecklats orsakar ett plötsligt upphörande av behandlingen abstinenssymptom i form av huvudvärk, muskelvärk, svår ångest, spänningar, orolighet, förvirring och irritabilitet. Vid svåra fall kan det förekomma bl.a. derealisation, depersonalisation, hyperakusi, domningar och krypningar i extremiteter, känslighet för ljus, ljud och beröring, hallucinationer och epileptiska anfall.

Återkommande sömnlöshet och ångest (reboundfenomen)

Plötsligt avbrytande av behandlingen kan också leda till övergående försämring av sömnlöshet och ångest (reboundfenomen). Symptomen kan även innefatta humörväxlingar, ångest eller sömnstörningar samt rastlöshet. För att undvika abstinenssymptom och reboundfenomenet ska dosen gradvis minskas efter en regelbunden användning.

Behandlingstid

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2). Behandlingstiden är under 4 veckor för sömnlöshet och högst 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 minska 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 (se avsnitt 4.8). Amnesi kan förknippas med olämpligt beteende.

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Användning av bensodiazepiner kan förorsaka paradoxala reaktioner, såsom rastlöshet, upphetsning, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser samt olämpligt beteende och andra beteendestörningar.

Självordstankar och depression

Vissa epidemiologiska studier har visat, att förekomsten av självmord och självmordsförsök har ökat oavsett depressionsdiagnos, hos patienter som har behandlats med bensodiazepiner eller sömntabletter, inklusive diazepam. Emellertid har ett orsakssamband inte fastställts.

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande läkemedel såsom diazepam ska inte användas om patienten inte får lämplig behandling för depression eller depressionsrelaterad ångest (självmord kan förekomma hos sådana patienter).

Risker vid samtidig användning av opioider

Användning av Diapam tillsammans med opioider kan förorsaka sedering, 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 andningssvikt och sedering. 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 (se avsnitt 4.2).

Andra särskilda patientgrupper

Äldre eller annars försvagade patienter och överviktiga patienter ska ges en mindre dos (se avsnitt 4.2), eftersom diazepam elimineras långsammare hos dessa grupper.

För patienter med kronisk andningssvikt rekommenderas en mindre dos för att minska på risken för andningsdepression (se avsnitt 4.3).

Man bör vara återhållsam med användningen av bensodiazepiner i behandlingen av patienter med sömnapné och andningssvikt.

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion får inte behandlas med bensodiazepiner, eftersom behandlingen kan orsaka encefalopati (se avsnitt 4.3).

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

Bensodiazepiner ska inte användas som enda läkemedel för psykotiska patienter eller patienter med depression.

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 födointag 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 hereditär 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, antidepressiva medel, antikonvulsiva medel, anxiolytika, sedativa 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 behandlingssuppehåll 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. Bensodiazepiner kan i vissa fall förvärra depression.

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 |
|---------------|----------------|---------|----------------|-----------|--|
| Immunsystemet | | | | | Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska/anafylaktoid- |

| | | | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|-------------------------|--|----------------------------|
| | | | | | liknande reaktioner |
| Blodet och lymfsystemet | | | | | Förändringar i blod bilden |
| Psykiska störningar | | Sömnighet | Förvirring | Amnesi ¹⁾ , paradoxala reaktioner ²⁾ | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | | Yrsel, huvudvärk, ataxi | | |
| Ögon | | | Dubbelseende | | |
| Hud och subkutan vävnad | | | | Allergiska hudreaktioner | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | | Muskelsvaghet | | |

¹⁾Anterograd amnesi kan förekomma vid terapeutiska doser och risken för dessa symptom ökar vid högre doser. Amnesin kan vara kopplad till olämpligt beteende (se avsnitt 4.4).

²⁾Användningen av bensodiazepiner kan orsaka paradoxala reaktioner såsom rastlöshet, upphetsning, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, mardrömmar, hallucinationer, psykosor, onormalt beteende (kan vara förknippat med amnesi), sömngång och andra beteendestörningar (se avsnitt 4.4).

Läkemedelsberoende

Bensodiazepiner kan, även vid vanliga terapeutiska doser och kortvarig användning, leda till fysiskt och psykiskt beroende. I sådana fall kan ett plötsligt avbrytande av behandlingen resultera i abstinens- eller reboundsymptom (se avsnitt 4.4). 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
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid behandling av en överdosering ska man alltid komma ihåg, att patienten kan ha tagit flera olika ämnen. Symtom på överdosering är allvarigare om patienten har tagit CNS-depressiva medel (inklusive alkohol).

Symtom

Vanliga tecken på överdosering av bensodiazepin är varierande grad av depression i centrala nervsystemet (allt från dåsighet till koma). I milda fall förekommer symtom som dåsighet, förvirring och letargi. I mer allvarliga fall, och särskilt om patienten har tagit andra CNS-depressiva medel eller alkohol, kan överdosering orsaka ataxi, hypotension, muskelhypotoni, andningsdepression, medvetenhetsförändringar från sömnighet till djup koma och i sällsynta fall död.

Behandling

Behandling av bensodiazepin överdosering är symptomatisk. Aktivt kol ska ges omedelbart, om det är lämpligt. I noggrant kontrollerade förhållanden kan bensodiazepinantagonisten flumazenil vara

användbar vid behandling av överdosering av bensodiazepin hos sjukhuspatienter. Flumazenil är en kompletterande behandling och ersätter inte huvudbehandlingen. Man ska bekanta sig med produktresumén för flumazenil före flumazenil används.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel; bensodiazepinderivat, ATC-kod: N05BA01

I likhet med andra bensodiazepiner binder diazepam till bensodiazepinreceptorer på GABA_A-receptorkomplexet och förstärker den inhiberande effekten av gamma-aminosmörtsyra 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, sedering, 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

LD₅₀ 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
Natriumfosfat
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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande 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

4.2.2021