

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 propyyli parahydroksibentsoatti, 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-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).

Pediatriset potilaat

Diatsepaamia ei pidä antaa lapsille ilman huolellista arviota lääkityksen tarpeesta; hoitojakson 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 hättävää vaikutuksia 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 Hedelmällisyys, 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 koneiden käyttökykyyn

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
Psyykkiset häiriöt		Uneliaisuus	Sekavuus	Amnesia, paradoksaaliset reaktiot (kiihtyneisyys, aggressiivisuus)	
Hermosto			Huimaus, päänsärky, ataksia		
Silmät			Kaksoiskuvat		
Iho ja ihonalainen kudosa				Allergiset iho-oireet	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihashuikkous		

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

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 hoitoannoksien ja lyhytaikaisen käytön jälkeen aiheuttaa fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta. Hoidon äkillinen lopettaminen aiheuttaa tällöin vieroitus- tai rebound-oireita (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset). Bentsodiatsepiinien väärinkäyttöä on raportoitu.

Epäilyistä hättävistä ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä hättävistä hättävistä. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä hättävistä hättävistä seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättävistä hättävistä

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Diatsepaamin yliannostus aiheuttaa lähinnä tavanomaisten hättävistä hättävistä 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 lisäännoksia voidaan antaa, mikäli hengityslama jälleen ilmaantuu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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 relaksaiva 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

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 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Ruskea lasipullo, alumiinikierrekorkki.
200 ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
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

29.08.2018