

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VALOCORDIN DIAZEPAM, 10 mg/ml suukaudsed tilgad, lahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust (vastavalt 28 tilka) sisaldab 10 mg diasepaami.

INN. *Diazepamum*

Tedaolevat toimet omav abiaine: etanool

Abiainete loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Suukaudsed tilgad, lahus. Selge kollakas lahus

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Ärevusseisundid.

Alkoholi võõrutusnähud.

Skeletilihaste spastilisus ja spasmid.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Annustamine ja ravi kestvus sõltub individuaalsest reaktsioonist, haiguse laadist ning raskusest. Põhiprintsiibilt peab olema annus võimalikult väike ning ravi kestvus võimalikult lühike.

##### *Ärevusseisundite ambulatoorne ravi*

Reeglina alustatakse ravi 3 mg diasepaamiga (vastavalt 9 tilka) ööpäevas jaotatuna 1...2 annuseks (nt hommikuti ja õhtuti). Vajadusel võib annust suurendada, kuni piisava toime tekkimiseni maksimaalselt 10 mg diasepaamini (28 tilka) ööpäevas, jaotatuna 4...5 üksikannuseks. Suurem kogus ööpäevasest annusest tuleb võtta õhtul. Suuremaid annuseid võib kasutada ainult harvadel juhtudel (nt psühhiaatriliste ja neuroloogiliste häiretega patsientidel) ning statsionaarsetes tingimustes.

##### *Statsionaarne ravi*

Raskete ärevusseisunditega patsientidel võib annust järk-järgult suurendada 30...60 mg diasepaamini (vastavalt 84...168 tilka) ööpäevas, jaotatuna 3...6 üksikannuseks.

##### *Skeletilihaste spastilisus*

Ravi alustamisel võtavad täiskasvanud 10...20 mg diasepaami päevas (28...56 tilka) jaotatuna 2...4 üksikannuseks. Ravi jätkamisel võtavad täiskasvanud 5...10 mg diasepaami päevas (14...28 tilka) üksikannusena või jaotatuna kaheks annuseks.

##### *Alkoholi võõrutusnähud*

10 mg 3 või 4 korda päevas esimesel ravipäeval, 5 mg 3 või 4 korda teisel ravipäeval. Ravimit võib manustada ka ühekordse annusena 5...20 mg, mida võib vajadusel ühekordselt 2...4 tunni järel korrata.

#### Patsientide erirühmad

Kõrges vanuses, nõrgestatud organismiga, ajuhaigustega, maksa-, neeru-, vereringe- ja hingamispuudulikkusega patsiendid peavad kasutama poole väiksemaid annuseid, nt ambulatoorsel ravil maksimaalselt 5 mg diasepaami (vastavalt 14 tilka).

Üle 1-aastastele lastele kuni 14-aastastele noorukitele tuleb anda oluliselt väiksemaid annuseid, nt 4 tilka (vastavalt 1,5 mg diasepaami) maksimaalselt kuni 14 tilka (vastavalt 5 mg diasepaami) (vt lõik 4.4).

#### Manustamisviis

Vertikaalne tilguti: annustamiseks hoida pudel vertikaalselt tagurpidi.

Tilku tuleb võtta lahustamata, kasutades lusikat või lahustades väheses koguses vees enne või pärast sööki. Õhtul tuleb võtta tilku umbes pool tundi enne magamaminekut ning mitte võtta täis kõhuga, sest see võib pikendada ravitoime tekkimist ning pikendada toimet järgmisel hommikul.

#### Ravi kestus

Ägedatel kliinilistel juhtudel tuleb VALOCORDIN DIAZEPAM'i kasutada üksikannusena või mõne päeva jooksul.

Kroonilistel haigusjuhtudel sõltub ravi kestvus haiguse kulust. Pärast kahe nädalast ravi peaks raviarst hindama ravi edasist vajadust vähendades järk-järgult VALOCORDIN DIAZEPAM annuseid. Ravi maksimaalne kestus ei tohiks ületada 4 nädalat.

Pärast seda perioodi ei tohiks ravi pikendada ilma patsiendi seisundi hindamiseta.

VALOCORDIN DIAZEPAM'i ravi katkestamine (pärast kasutamist rohkem kui 1 nädala jooksul) peaks toimuma annuse järkjärgulise vähendamisega kuna võib tekkida pöörduv taastekke efekt (vt lõik 4.4.)

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste bensodiasepiinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Varem esinenud sõltuvus
- Äge intoksikatsioon alkoholi-, uinuti-, valuvaigisti või mõne muu psühhotroopse ravimiga (neuroleptikumid, antidepressandid, liitium).
- *Myasthenia gravis*
- Raske hingamispuudulikkus
- Uneapnoe sündroom
- Raske maksapuudulikkus
- Alla 1-aastased lapsed

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

VALOCORDIN DIAZEPAM'i tuleb kasutada ettevaatlikult tserebellaarse ja spinaalse ataksia korral.

Lastel ja noorukitel tohib diasepaam kasutada ainult pärast hoolikat võimaliku riski/kasu hindamist.

Mitte kõik pinge-, ärevus- ja erutusseisundid või unehäired ei vaja medikamentoosset ravi. Sageli on need mõne teise füüsilise või vaimse haiguse väljenduseks ning neid saab mõjutada teiste meetoditega või põhihaiguse raviga.

Pärast ravi alustamist tuleb jälgida patsiendi individuaalset reaktsiooni võimaliku suhtelise üleannustamise tekkimise märkamiseks võimalikult kiiresti. See võib tekkida vanemaealistel ja halvas üldseisundis patsientidel, lastel ning noorukitel, orgaaniliste ajuhaigustega, vereringe häiretega, hingamispuudulikkusega, maksa-või neeru funktsioonihäirega patsientidel. Patsientidele tuleb anda täpsed juhised sõltuvalt nende päevasest elukorraldusest (nt töö).

Pikaajalise ravi korral tuleb jälgida vere ja maksanäitajaid.

#### Kõrge riskiga patsiendid

Bensodiasepiine ei soovitata kasutada psühhooside esmavaliku raviks.

Bensodiasepiine ei tohi kasutada monoteraapias depressiooniraviks või ärevusega kaasneva depressiooni raviks. Kui ei kasutata adekvaatset antidepressiivset ravi, võivad teatud tingimustel depressiooni sümptomid tugevneda (suureneb suitsiidirisk).

#### *Vanemaealised patsiendid*

Vanemaealistel, halvas üldseisundis, neeru- ning maksafunktsioonihäirega patsientidel soovitatakse kasutada väiksemaid annuseid (vt lõik 4.2.) ning ettevaatlikult kuna võib tekkida kukkumise risk eriti öisel ajal üles tõusmisel.

Väiksemate annuste kasutamine on soovitatav ka kroonilise hingamispuudulikkusega patsientidel võimaliku hingamisfunktsiooni pärssimise riski tõttu (vt lõik 4.2.)

Tõsise maksafunktsioonihäirega patsientidel ei tohiks bensodiasepiine kasutada entsefalopaatia tekke riski tõttu (vt lõik 4.3.)

Kesknärvisüsteemi pärssivate ravimite sõltuvusega patsientidel, kaasa avatud alkoholisõltuvuse korral ei tohiks VALOCORDIN DIAZEPAM'i kasutada, välja arvatud ägedate võõrutusnähtude raviks.

#### Tolerantsuse tekkimine

Toime kadumine (tolerantsus) võib tekkida pärast bensodiasepiinide korduvat kasutamist pikemalt kui mõne nädala jooksul.

#### Sõltuvus

Bensodiasepiinide kasutamine põhjustab psühholoogilist ja füüsilist sõltuvust. See ei kehti mitte ainult suurte annuste, vaid ka terapeutiliste annuste kasutamisel. Sõltuvuse tekke risk suureneb annuste suurenedes ja ravi pikenemisel. Risk on suurem patsientidel, kel on varem esinenud alkoholi, ravimite või uimastite sõltuvus.

#### Ärajätunähud

Sõltuvuse tekkimise järgselt kaasnevad ravi järsul katkestamisel ärajätunähud. Ärajätunähud võivad avalduda eriti pärast pikaajalist ravi. Need võivad avalduda peavalu, lihasvalu, ekstreemse ärevuse, pinge, rahutuse, unehäirete, higistamise, värinate, tuju muutuste, segaduse ning ärrituvusena. Rasketel juhtudel võivad tekkida: segasusseisundid, derealisatsioon, isiksuse häired, ülitundlikkus valguse, heli ja füüsilise kontakti suhtes, jäsemete kangus ja paresteesia, hallutsinatsioonid või epileptilised seisundid.

Mööduvad ärajätunähud (taastekke fenomen) võivad tekkida ka pärast lühiajalise ravi järsku katkestamist, mil ravielsed sümptomid uuesti ilmnevad. Nendega võivad kaasneda ka teised reaktsioonid nagu meeoleolu muutused, ärevus ja rahutus.

Kuna ärajätunähtude tekkimise risk on suurem ravi järsul katkestamisel, soovitatakse annust vähendada järk-järgult.

#### Ravi kestus

Ravi kestus peaks olema võimalikult lühike (vt lõik 4.2). Ravi alustamisel soovitatakse patsienti informeerida ravi limiteeritud kestusest ning selgitada annuse järk-järgulist langetamise vajadust ravi lõpetamisel. Samuti on tähtis patsienti teavitada nn sümptomite taastekke fenomenist, et vähendada ärevuse tekkimist selliste sümptomite ilmnemisel ravimi ärajätmisel. Ravi kestus ei tohiks ületada 4 nädalat.

#### Amneesia

Bensodiasepiinid võivad indutseerida anterograadse amneesia tekkimist. See tähendab, et mitme tunni jooksul pärast ravimi võtmist patsient ei pruugi mäletada teatud toiminguid. Risk suureneb annuste tõustes ning seda saab vähendada piisava, katkestamatu une võimaldamisega vähemalt 7...8 tunni jooksul.

#### Psühhiaatrilised ja paradoksaalsed reaktsioonid

Bensodiasepiinravi ajal võivad tekkida eriti vanemaalistel patsientidel ja lastel nn paradoksaalsed reaktsioonid (vt. lõik 4.8) Selliste sümptomite tekkimisel tuleb ravi diasepaamiga katkestada.

#### Risk opioidide samaaegsel kasutamisel

VALOCORDIN DIAZEPAM'i kasutamine koos opioididega võib põhjustada sedatatsiooni, hingamise pärssumist, koomat ja surma. Seetõttu tohib sedatiivseid ravimeid nagu bensodiasepiinid või bensodiasepiinisarnased ravimid, nt VALOCORDIN DIAZEPAM'i samaaegselt kasutada koos opioididega ainult juhul kui alternatiivseid ravivõimalused ei ole võimalikud. Juhul kui VALOCORDIN DIAZEPAM'i on vaja kasutada koos opioididega, peab kasutama võimalikult väikest annust ning ravi kestus peab olema nii lühike kui võimalik (vt lõik 4.2)

Patsiente tuleb põhjalikult jälgida respiratoorse depressiooni ja sedatsiooni sümptomite ja nähtude tekkimise suhtes. On tungivalt soovitatav teavitada patsiente ja nende hooldajaid, et nad oleksid nendest sümptomitest teadlikud (vt lõik 4.5).

VALOCORDIN DIAZEPAM sisaldab 39 mahu% alkoholi.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Farmakokineetilised koostoimed

Diasepaami oksüdatiivne metabolism N-desmetüüldiasepaamiks, 3- hüdroksüdiasepaamiks (temasepaamiks) ja oksasepaamiks katalüüeeritakse tsütokroom P450 isoensüümide CYP2C19 ja CYP3A vahendusel. In vitro uuringud on näidanud, et hüdroksülatsioon vahendatakse CYP3A poolt, mõlemad isoensüümid, CYP3A ja CYP2C19 osalevad N-demetilatsioonil. Need tähelepanekud on leidnud kinnituse in vivo uuringutega.

Samasuguse mehhanismiga ravimite nagu CYP3A ja CYP2C19 kasutamine koostoimes võivad muuta diasepaami farmakokineetikat. Näiteks teadaolevad CYP3A või CYP2C19 inhibiitorid, nagu tsimetidiin, omeprasool, disulfiraam, ketokonasool, fluvoksamiin ja fluoksetiin võivad põhjustada tugevamat ning pikemat sedatsiooni.

Fenobarbitaal ning fenütoiin võivad kiirendada diasepaami metabolismi.

Suitsetajatel võib olla diasepaami eritumine kiirendatud.

Harvadel juhtudel võib diasepaam inhibeerida fenütoiini metabolismi, suurendades selle toimet.

## Farmakodünaamilised koostoimed

VALOCORDIN DIAZEPAM'i kombineerimine järgmiste ravimitega võib viia sedatiivse, respiratoorse ja hemodünaamilise toime vastastikusele potentseerimisele:

- Sedatiivsed ravimid, hüpnootikumid, narkootilised valuvaigistid, anesteetikumid
- Neuroleptikumid
- Antiepileptikumid
- Anksiolüütilised ravimid
- Sedatiivsed antihistamiinikumid
- Antidepressandid, liitiumi sisaldavad ravimid
- 4-hüdroksübutanoolhape (sodüümoksübaat)
- HIV proteaasi inhibiitorid

Diasepaamravi saavad patsiendid ei tohi ravi ajal tarbida alkoholi, kuna see võib ettearvamatult muuta või intensiivistada diasepaami toimet (vt lõik 4.4. ja 4.9).

Kombineerimine narkootiliste valuvaigistitega võib põhjustada eufooriliste toimete intensiivistumist ning põhjustada seeläbi sõltuvuse teket.

Lihastoonust alandavate ravimite toime tugevneb, eriti vanemaealistel patsientidel ja suuremates annustes (kukkumise risk).

Teofülliin võib nõrgendada bensodiasepiinidest indutseeritud sedatatsiooni.

Diasepaam võib inhibeerida levodopa toimet.

Diasepaami ja tema metaboliitide aeglase eritumise tõttu võivad koostoimed tekkida ka pärast ravi lõppemist.

Patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi tsentraalselt toimivate antihüpertensiivsete preparaatidega, beetablokaatoritega, antikoagulantidega ning südameglükosiididega, ei saa koostoimete laadi ja tugevust prognoosida. Enne diasepaamravi määramist peaks raviarst välja selgitama kas patsiendid võtavad eelpool loetud ravimeid. Seetõttu tuleb eriliselt ettevaatlik olla diasepaami samaaegsel kasutamisel nende ravimitega, eriti ravi alustamisel.

## Opioidid

VALOCORDIN DIAZEPAM'i kasutamine samaaegselt koos opioididega võib põhjustada sedatatsiooni, hingamise pärssumist, koomat ja surma täiendava kesknärvisüsteemi pärssiva toime tõttu. Samaaegsel kasutamisel peavad annused ja ravi kestus olema piiratud (vt lõik 4.4).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Diasepaami kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3.)

Raseduse ajal kasutada diasepaami ainult erandjuhtudel ja tungiva vajaduse korral.

Raviarst peab informeerima fertiilses eas patsienti, et rasedustamisel diasepaamravi ajal tuleb kohe informeerida arsti.

Väärarengute tekke risk on madal, kui kasutada bensodiasepiine raseduse varajases staadiumis, kuigi mõned epidemioloogilised uuringud on näidanud suulaelõhe tekkimise riski suurenemist.

On esinenud üksikuid juhtumeid väärarengute ja vaimse mahajäämuse tekkimisest lastel, kel on olnud bensodiasepiinide üleannustamist või mürgistust prenataalses perioodis.

Diasepaami pikaajaline kasutamine rasedal võib põhjustada vastsündinul füüsilist sõltuvust ning abstinentsisündroomi sünnijärgsel perioodil.

Diasepaami suurte annuste kasutamisel raseduse lõpus või sünnituse ajal võib põhjustada imikul hüpoteermiat, hüpotooniat, hingamise pärssimist ja imemisenõrkust.

Diasepaam ja tema peamine metaboliit N-desmetüüldiasepaam läbivad platsenta. Diasepaam kumuleerub loote organismis, kus kontsentratsioon vastsündinu veres võib ületada kuni kolm korda ema vereseerumi kontsentratsiooni.

#### Imetamine

Diasepaam ja tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Eritumine varieerub individuaalselt. Kuna diasepaami metabolism on vastsündinutel tunduvalt aeglasem kui lastel ja täiskasvanutel, ei tohi diasepaami kasutada imetamise ajal. VALOCORDIN DIAZEPAM ravi tungival vajadusel tuleb imetamine lõpetada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Sedatsioon, amneesia, kontsentratsioonivõime langus, lihasfunktsioonide pärssimine võivad kahjustada autojuhtimise ning masinate käsitsemise võimet. Toimeaine ja metaboliitide pikk poolestusaeg võib põhjustada jääknähtude esinemist isegi pärast küllaldaselt pikka uneperioodi. Seetõttu tuleb vältida diasepaami ravi ajal autojuhtimist ning masinate käsitsemist.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

VALOCORDIN DIAZEPAM'i kõrvaltoimete esinemissagedus ning intensiivsus sõltub patsientide individuaalsest reaktsioonist ning annuse suurusel ning esinevad esmajoones ravi alguses. Nende tekkimist on võimalik vähendada või vältida annuse hoolikal kohandamisel vastavalt individuaalsetele vajadustele.

Esineda võivad järgmised kõrvaltoimed:

<b>Väga sage (&gt;1/10)</b>	<b>Aeg-ajalt (&gt;1/1000...&lt;1/100)</b>	<b>Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</b>
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		
	Söögiisu suurenemine	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		
Segasus Tähelepanu vähenemine	Rusutus (depressioon) Libiido vähenemine	Eelneva depressiooni avaldumine Kuritarvitused Hallutsinatsioonid, paradoksaalsed reaktsioonid Erutuvus, ärrituvus, agressiivne käitumine Rahutus, närvilisus, vaenulikkus, ärevus, unehäired Luupainajad ning elavad unenäod <sup>1</sup> , sõltuvuspotsiaal, ärajätunähud <sup>2</sup>
<i>Närvisüsteemi häired</i>		
Unisus, kurnatus, pearinglus, peavalu, ataksia, reaktsiooniaja pikenemine		Treemor, pohmell, kontsentratsioonihäired, reaktsiooniaja häired, päevane unisus, artikulatsioonihäired <sup>3</sup> (aeglane või ebaselge kõne) <sup>4</sup> , retrograadne amneesia <sup>5</sup>
<i>Silma kahjustused</i>		

		Pöörduvad visuaalsed häired (diploopia, udune nägemine, nüstagm) <sup>6</sup>
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		
		Vertiigo
<i>Südame häired</i>		
	Bradükardia	Südame rütmihäired Südame puudulikkus kaasa arvatud südame seiskumine
<i>Vaskulaarsed häired</i>		
	Hüpotoonia	Tsirkulatsioonihäired
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		
	Glottise spasm, respiratoorne depressioon kaasa arvatud hingamise seiskumine <sup>7</sup>	
<i>Seedetrakti häired</i>		
	Iiveldus, oksendamine, valud ülakõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, suu kuivus	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		
	Kollatõbi	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
	Allergilised reaktsioonid (sügelemine, urtikaaria, punetus)	
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>		
		Müasteenia
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		
	Uriinipeetus	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>		
	Menstruatsioonitsükli häired, valu rindades	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		
		Ebakindlad liigutused ja kõnnak <sup>8</sup> Tolerantsuse teke <sup>9</sup>
<i>Uuringud</i>		
		Maksatalitluse näitajate muutused (SGPT, SGOT kui ka alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine).
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>		
		Luumurrud

<sup>1</sup> Hallutsinatsioonide või paradoksaalsete reaktsioonide tekkimisel tuleb VALOCORDIN DIAZEPAM ravi katkestada

<sup>2</sup> Diasepaamil on sõltuvust tekitav potentsiaal. Risk sõltuvuse tekkimiseks esineb isegi päevaste annuste kasutamisel mõne nädala jooksul (vt lõik 4.4. )

Diasepaamiravi lõpetamisel võivad tekkida ärajätunähud (vt lõik 4.4. Ärajätunähud)

<sup>3</sup> Suurte annuste ja pikaajalise kasutamise korral

<sup>4</sup> Suurte annuste ja pikaajalise kasutamise korral

<sup>5</sup>Mida suuremad annused, seda suurem on kõrvaltoimete oht. Amneesiat võib seostada ebaadekvaatse käitumisega. (vt. lõik 4.4.)

<sup>6</sup>Suurte annuste ja pikaajalise kasutamise korral

<sup>7</sup>Hingamise pärssimine võib olla tugevam kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel või ajukahjustuse korral või teiste hingamist pärssivate ravimite koostoimes (vt lõik 4.4. ja 4.5.)

<sup>8</sup>Eriti suurte annuste ja pikaajalisel kasutamisel

<sup>9</sup>Pikaajalisel või korduval kasutamisel

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Bensodiasepiinid põhjustavad harilikult kerget pearinglust, ataksiat, düsartriad ja nüstagmi. Sarnaselt teistele bensodiasepiinidele ei ole diasepaami üleannustamine reeglina eluohtlik kuid võib põhjustada reflekside vähenemist, apnoed, hüpotensiooni, tsirkulatoorset ja hingamise pärssimist, koomat ning väga harvadel juhtudel surma. Kooma võib olla tsükliline, eriti vanemaealistel inimestel. Bensodiasepiinide hingamist pärssiv efekt on tugevam eelneva hingamishäirega patsientidel.

Bensodiasepiinid potentseerivad teiste kesknärvisüsteemi toimivate ainete toimet, kaasa arvatud alkoholi toimet.

### Ravi

Tuleb jälgida patsientide elulisi näitajaid ning kasutada toetavaid meetmeid sõltuvalt kliinilisest pildist. Patsientidel võib olla vajalik kasutada südame-vereringe ning kesknärvisüsteemi sümptomaatilist ravi.

Edasise imendumise vältimiseks tuleks manustada aktiivsütt esimese kahe tunni jooksul. Aktiivsütt manustatud uimastel patsientidel tuleb hingamisteed hoida puhtad. Mitme aine intoksikatsiooni juhtudel tuleks kaaluda maoloputust kuid seda ei soovitata rutiinse protseduurina.

Bensodiasepiinide kesknärvisüsteemi toime vähendamiseks võib kasutada bensodiasepiini antagonistid flumaseeniili kuid ainult juhtudel, kui patsienti saab jälgida. Lühikese poolväärtusaja tõttu tuleb patsiente jälgida ligikaudu 1 tunni jooksul kuni flumaseeniili toime on vähenenud. Flumaseeniili kasutamine koos krambivalmidust vähendavate ravimitega (tritsüklilised antidepressandid) on vastunäidustatud. Korrektseks kasutamiseks palun lugege flumaseeniili omaduste kokkuvõtet.

Siiani ei ole kirjanduses märgitud hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi kasutamist. Kõrge plasmaproteiinide siduvuse ning suure jaotusmahu tõttu on forsseeritud diureesil või hemodialüüsil väike toimeefekt.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Anksiolüütikumid, bensodiasepiini derivaadid;  
ATC kood N05BA01



Diasepaam on 1,4-bensodiasepiini derivaatide hulka kuuluv psühhotroopne aine, superessiivse toimega pinge, erutus ja ärevusseisundite korral, rahustava ja und soodustava toimega. Diasepaamil on ka lihastoonust alandav ja krambivastane toime.

Diasepaam intensiivistab GABAergiliste neuronite inhibeerimist spetsiaalsete bensodiasepiini retseptorite kaudu (GABA<sub>A</sub> retseptorkompleks).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Suu kaudu manustamisel imendub diasepaam väga kiiresti ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas pärast suu kaudu manustamist saabub keskmiselt 30...90 minuti möödumisel. , lahuse kasutamisel isegi varem. Biosaadavus pärast suukaudset manustamist on 75%.. 80% või isegi suurem sõltuvalt galeenilisest koostisest.

### Jaotumine

Plasmavalkudega seondub kuni 98%, Diasepaam ja tema metaboliidid läbivad aju ning platsentaarbarjääri ning neid on leitud rinnapiimas kontsentratsioonis ligikaudu 1/10 ema vereplasma kontsentratsioonist. Jaotuvusmaht on stabiilses olekus 0.8...1.0 l/kg, jaotuvuse poolväärtusaeg on kuni 3 tundi.

### Metabolism

Diasepaam metaboliseerub peamiselt N-desmetüüldiasepaamiks, temasepaamiks ja oksasepaamiks, mis on samuti farmakoloogiliselt aktiivsed.

Diasepaami oksüdatiivne metabolism katalüüeeritakse CYP3A ja CYP2C19 isoensüümide abil.

### Eliminatsioon

Diasepaami kontsentratsiooni vähenemine vereplasmas on kahefaasiline, algse kiire ja ulatusliku distributsioonifaasile järgneb pikem eliminatsioonifaas. (poolväärtusaeg kuni 48 tundi). Aktiivse metaboliidi N- desmetüüldiasepaami poolväärtusaeg on kuni 100 tundi. Diasepaam ja tema metaboliidid eritatakse põhiliselt uriiniga konjugeeritud vormis. Diasepaami kliirens on 20...30 ml/min.

### Patsientide erirühmad

Eliminatsioon on aeglasem vastündinutel, vanemaealistel inimestel, maksahaigustega patsientidel. Neerupuudulikkusega patsientidel eritumine ei muutu.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Kartsinogeensus

Kartsinogeenset toimet on uuritud mitmetel närilistel. Isastel hiirtel on täheldatud hepatotsellulaarse kartsinoomi esinemissageduse tõusu.

Emastel hiirtel, rottidel, hamstritel ja liivahiirtel läbiviidud uuringud ei ole näidanud kartsinogeenset toimet.

### Mutageensus

Mitmed uuringud on näidanud diasepaami mutageense potentsiaali nõrka toimet suurte annuste kasutamisel, mis on olnud üle inimesel kasutatava terapeutilise annuse.

### Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooniuringud rottidel on näidanud rasestumise ning elussündide vähenemist pärast 100 mg/kg diasepaami kasutamist enne paaritamist ning gestatsiooni ja imetamise ajal.

### Teratogeensus

Teratogeenseid toimeid on täheldatud hiirtel pärast diasepaami kasutamist annustes 45...50 mg /kg. 100mg/kg ja 140 mg/kg kohta ning hamstritel 280 mg/kg. Samas ei ole täheldatud teratogeenseid toimeid rottidel pärast manustamist annustes 80 ja 300 mg/kg/päevas ning küülikutel 20 ja 50 mg/kg/päevas.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Etanool 96%  
Propüleenglükool  
Destilleeritud vesi  
Sisaldab 39 mahu% alkoholi.

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole teada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat.  
Kõlblikkusaeg pärast pakendi avamist on 6 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida pakend tihedalt suletuna.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ümar, kollakast klaasist pudel, mis sisaldab 25 ml lahust.

### **6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.  
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Krewel Meuselbach GmbH  
Krewelstr.2  
D-53783 Eitorf  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

264199

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.1999  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.05.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2019