

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DIAZEPEKS, 5 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süstelahuse 1 ml sisaldab 5 mg diasepaami.

INN. Diazepamum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Värvitu või nõrgalt kollakas rohelise tooniga läbipaistev lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Üldanesteesia sissejuhatamine; ärevusseisundid; krambisündroom, epileptiline staatus, febrilised krambid; alkoholi võõrutusnähud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Diazepeks süstelahust võib manustada intravenoosselt või intramuskulaarselt.

Annus määratakse individuaalselt olenevalt näidustusest ja haiguse raskusest.

Intravenoosselt tuleb ravimit manustada aeglaselt (0,5...1 ml/min või 2,5...5 mg/min).

Täiskasvanud

Üldanesteesia sissejuhatamine või sedatsioon enne ebameeldivat diagnostilist protseduuri (premedikatsioon): 0,2 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosselt. Tavaannus täiskasvanule on 10...20 mg, kuid sõltuvalt ravivastusest võivad olla vajalikud suuremad annused. Parim viis individuaalsete annuste määramiseks: alguses süstida 5 mg (1 ml), seejärel korduvalt manustada 2,5 mg-seid annuseid (0,5 ml). Patsiendi reaktsiooni tuleb jälgida pärast iga lisainjektsiooni 30 sekundi vältel, kuni märgatakse, et patsient suleb silmad. Maksimaalne annus peaks olema 0,35 mg/kg.

Ägedate ärevusseisundite lühiajaline ravi: manustatakse 10 mg intravenoosselt või intramuskulaarselt, vajadusel võib manustamist korrata vähemalt 8 tunnise intervalliga. Ravi tuleb jätkata suukaudse raviga.

Ägedate lihasspasmide sümptomaatiline ravi: manustatakse 10 mg aeglaselt intravenoosselt või intramuskulaarselt, vajadusel võib manustamist korrata vähemalt 4 tunnise intervalliga.

Teetanus: algannus on 0,1...0,3 mg/kg kehakaalu kohta, mida korratakse iga 1...4 tunni järel. Annus tuleb valida sõltuvalt haigusjuhu raskusest; äärmiselt rasketel juhtudel tuleb kasutada suuremaid annuseid.

Epileptiline staatus: manustatakse 10...20 mg diasepaami intravenoosselt (5 mg/min) või intramuskulaarselt, vajadusel võib korrata 30...60 minutit hiljem.

Status epilepticus'e ravimisel tuleb arvestada diasepaami lühiajalise toimega intravenoosel manustamisel ja sellest tulenevalt krambihoogude taastekke võimalusega: patsienti tuleb jälgida ja olla valmis korduvaks manustamiseks.

Alkoholi võõrutusnähud: soovitatav annus on 10...20 mg intravenoosselt või intramuskulaarselt.

Eakad ja nõrgestatud patsiendid

Annused ei tohi olla suuremad kui pool tavaannusest.

Lapsed

Epileptilise staatuse ja febrilsete krampide ravi: 0,2...0,3 mg/kg kehakaalu kohta (või 1 mg eluaasta kohta) manustatakse intravenoosselt või intramuskulaarselt, vajadusel korratakse 30...60 minuti järel.

Teetanus: sama kui täiskasvanutel.

Premedikatsioon: kuni 0,2 mg/kg kehakaalu kohta. Manustada tuleb aeglaselt (0,5 ml/min).

Diazepeksi tuleb süstida küünraaugu suurde veeni, hüpotensiooni või apnoe tekkeriski vähendamiseks peab patsient kogu protseduuri vältel olema selili liikumatus asendis.

4.3 Vastunäidustused

- teadaolev ülitundlikkus diasepaami, teiste bensodiazepiinide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- äge kitsanurga glaukoom või lahtisenurga glaukoom, kui patsiendile ei ole määratud vastavat ravi;
- *myasthenia gravis*;
- hingamise pärssumine, äge hingamispuudulikkus;
- uneapnoe;
- raske maksapuudulikkus;
- porfüüria;
- äge intoksikatsioon alkoholiga või teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega.

Vastunäidustatud foobiate või obsessiivsete seisundite, krooniliste psühhooside korral.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Orgaanilise ajukahjustusega (eriti arterioskleroos) või kroonilise kopsupuudulikkusega patsientidele ei tohi diasepaami manustada. Siiski võib hädaolukorras või kui sellist patsienti ravitakse haiglas.

Intravenoosselt tuleb ravimit manustada aeglaselt, mitte rohkem kui 1 ml (5 mg) minutis. Samuti võib osutuda vajalikuks annuse vähendamine kroonilise maksahaigusega patsientidel.

Ettevaatus on vajalik neerupuudulikkusega patsientide puhul, kuigi diasepaami poolväärtusaeg on muutumatu.

Vältida tuleb ravimi sattumist arterisse või veresoontevahelisse ruumi.

Intramuskulaarsel manustamisel tuleb ravimit süstida sügavale lihasesse.

Diasepaami ei ole soovitatav segada süstlas või infusioonisüsteemis teiste ravimitega.

Pärast intravenooset manustamist toimib ravim kiiresti ja lühiajaliselt, seetõttu ei ole soovitatav seda kasutada säilitusravis.

Bensodiazepiinid võivad põhjustada anterograadset amneesiat (vt lõik 4.8). Tavaliselt tekib see mõne tunni pärast peale ravimi manustamist. Seetõttu tuleb riski vähendamiseks tagada patsiendile peale ravimi manustamist 7...8 tundi katkematu und.

Paradoksaalsed reaktsioonid nagu rahutus, ärevus, ärrituvus, agressiivsus, luulud, raev, õudusunenäod, hallutsinatsioonid, psühhoosid, ebaadekvaatne käitumine ja teised käitumishäired võivad ilmnedada bensodiazepiinide kasutamisel. Selliste sümptomite ilmnemisel tuleb ravi katkestada. Selliste sümptomite ilmnemise tõenäosus on suurem lastel ja eakatel.

Sõltuvus ja ärajätunähud. Bensodiazepiinravi võib tekitada sõltuvust.

Risk on suurem pikaajalise ravi ja/või suuremate annuste korral, eriti patsientidel, kellel on eelsoodumus alkoholi või ravimite kuritarvitamise tõttu. Väljakujunenud füüsilise sõltuvuse korral võib ravi katkestamine esile kutsuda ärajätunähud. Nendeks võivad olla peavalu, lihavalu, äärmine ärevus, pinge, segasus, ärrituvus. Rasketel juhtudel võivad esineda järgmised sümptomid: derealisatsioon, depersonalisatsioon, jäsemete tuimus, suurenenud tundlikkus valgusele, helidele ja füüsilisele kontaktile, hallutsinatsioonid või epileptilised hood. Pärast pikemaajalist intravenooset manustamist on soovitatav annust järk-järgult vähendada.

Eriti ettevaatlik tuleks olla Diazepeks'i manustamisel eakatele, nõrgestatud organismiga, aga ka kardiorespiatorsete haigustega patsientidele apnoe ja südameseisaku ohu tõttu.

Samaaegne barbituraatide, alkoholi jt KNS depressantide kasutamine suurendab kardiorespiatorset depressiooni koos suurenenud apnoe ohuga.

Pikemaajalise ravi korral on soovitatav teha vereanalüüs ja hinnata maksa funktsionaalset seisundit.

Pediaatrias kasutatakse ravimi minimaalseid annuseid, et vältida ohtlikke kõrvaltoimeid (apnoe või kestev unisus).

Diasepaami ei ole soovitatav kasutada sünnitusabis. Raseduse ajal võib diasepaami kasutada ainult juhul kui puudub alternatiiv (vt lõik 4.6).

Süstelahus sisaldab bensüülalkoholi 15 mg/ml. Seetõttu ei tohi seda manustada enneaegsetele vastsündinutele ja imikutele. Võib põhjustada toksilisi ja anafülaktoidseid reaktsioone kuni 3-aastastel lastel.

Süstelahuses sisalduv bensoehape (E 210) võib suurendada kollatõve riski vastsündinutel. Ravim sisaldab väikeses koguses ka etanooli (0,122 mg/ml).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diasepaami tsentraalne pärssiv toime tugevneb järgmiste ravimite ja ainete koosmanustamisel: sedatiivsed antihistamiinikumid, antipsühhootilised ravimid, müorelaksandid (baklofeen, tisanidiin), nabiloon, lofeksidiin, aga ka fenotiasiini derivaadid, barbituraadid, narkootilised ained, antidepressandid (MAO inhibiitorid jt), tsimetidiin, disulfiraam ja alkohoolsed joogid. Tõuseb apnoe risk, võimalikud on hüpotensioon ja lihasnõrkus.

Samaaegsel kasutamisel antihüpertensiivsete ravimitega suureneb nende hüpotensiivne toime. Eakad patsiendid vajavad hoolikat jälgimist.

Isoniasiid, ritonaviir, amprenaviir suurendavad diasepaami kontsentratsiooni vereplasmas.

Kui Diazepeksi manustatakse intravenoosselt koos narkootiliste analgeetikumidega (nt hambaravis), on soovitatav manustada Diazepeks pärast analgeetikumi ja annus tuleb hoolikalt tiitrida vastavalt patsiendi vajadusele.

Teadaolevad maksaensüümide inhibiitorid (nt tsimetidiin, fluvoksamiin, fluoksetiin, omeprasool) vähendavad bensodiasepiinide kliirensit potentsseerides nii nende toimet, samas teadaolevate maksaensüümide indutseerijatega (nt rifampitsiin) koosmanustamisel bensodiasepiinide toime väheneb.

Suukaudsed kontratseptiivid võivad pärssida diasepaami süstelahuse metabolismi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Diasepaami ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud, samuti ei ole riski puudumise kohta tõendeid loomkatsetest.

Diasepaam läbib platsentaarbarjääri.

Kui Diazepeksi on määratud fertiilses eas naisele, tuleb teda hoiatada, et juhul kui ta kavatseb rasestuda või kui ta arvab, et on rase, peab ta ühendust võtma oma arstiga ravi lõpetamiseks.

Esimesel trimestril diasepaami kasutamisel võib olla väike risk suulae lõhe tekkeks vastsündinul. Seetõttu ei tohiks diasepaami raseduse ajal kasutada, eriti esimesel trimestril.

Bensodiasepiinide suurte annuste kasutamine või väikeste annuste kestev kasutamine raseduse viimasel trimestril või sünnituse ajal on põhjustanud vastsündinul südame rütmihäireid, hüpotooniat, imemishäireid, hüpotermiat ja mõõdukat respiratorset depressiooni. Tuleb meeles pidada, et vastsündinutel (eriti enneaegsetel) ei ole ravimit lõhustav ensüümsüsteem veel täielikult välja arenenud.

Vastsündinutel, kelle emad on raseduse lõpus pidevalt kasutanud bensodiasepiini, võib olla välja kujunenud füüsiline sõltuvus ja neil on risk ärajätunähtude tekkeks.

Diasepaam imendub rinnapiima. Ravi vajadusel tuleb rinnaga toitmine katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb teavitada, et nagu kõik seda tüüpi ravimid, võib Diazepeks vähendada reaktsioonikiirust. Ravi ajal tuleb hoiduda masinatega töötamisest (autojuhtimine ja töötamine mehhanismidega), kuna ravim põhjustab unisust ja koordinatsioonihäireid. Lisaks tuleb patsiente teavitada, et alkohol süvendab kõiki häireid ja selle kasutamist tuleb ravi ajal vältida.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esitatud vastavalt MedDRA süsteemi organite klassifikatsioonile ja MedDRA esinemissageduse konventsioonile: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Sageli tekkivad kõrvaltoimed on väsimus, unisus, ataksia, ravimsõltuvus, lihasnõrkus; tavaliselt on need annusest sõltuvad. Valdavalt tekivad need nähud ravi alguses ja mööduvad pikemaajalisel kasutamisel. Intravenoosne manustamine võib põhjustada süstekohal paikseid reaktsioone, samuti tromboflebiiti ja tromboosi. Selliste kõrvaltoimete vältimiseks tuleb Diazepeksi manustada suurtesse veenidesse ja väga väikeseid veene süstimiseks mitte kasutada. Intramuskulaarne manustamine võib põhjustada lokaalset valutunnet, mõnel juhul võib tekkida süstekohal erüteem. Rangelt tuleb vältida ravimi süstimist arterisse või veresoontevahelisse ruumi.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Närvisüsteemi häired: segasus, amneesia, närvilisus, düsarrhia, peavalu, hüpokineesia, peapööritus, treemor, minestamine.

Pühhiaatrilised häired: depressioon, paranoia.

Paradoksaalsed reaktsioonid (sh äge ärevusseisund, hirmuseisund, hallutsinatsioonid, lihastoonuse tõus, unetus või unehäired, õudusunenäod, agressiivsus, ebaadekvaatne käitumine).

Südamehäired: bradükardia, kardiovaskulaarne kollaps.

Veresoonkonna häired: hüpotensioon.

Seedetrakti häired: kõhukinnisus, iiveldus.

Hingamishäired: apnoe.

Neerude- ja kuseteede häired: kusepidamatus või kusepeetus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: suguvõime muutus.

Nägemishäired: nägemisteravuse langus, diploopia, nüstagmid.

Nahareaktsioonid: nõgestõbi, nahalööbed.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Maksa ja sapiteede häired: transaminaaside ja aluseliste fosfataaside (maksaensüümid) taseme tõus, kollatõbi.

Südamehäired: südame seiskus.

Vere- ja lümfisüsteemi häired: neutropeenia.

Teised kõrvaltoimed: luksumine, süljenäärmete talitluse häired.

Eakad ja maksafunktsiooni häiretega patsiendid on ülaltoodud kõrvaltoimetele eriti vastuvõtlikud. Soovitav on ravi kulgu pidevalt jälgida ja vajadusel lõpetada see niipea kui võimalik.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral bensodiasepiinidega tekib kesknärvisüsteemi depressioon, mille tugevus varieerub unisusest koomani. Kergematel juhtudel on sümptomiteks unisus, segasus, reflekside pärssumine, letargia. Tõsisematel juhtudel võivad sümptomiteks olla ataksia, hüpotoonia, hüpotensioon, respiratoorne depressioon, kooma (harva) ja surm (väga harva). Üleannustamise korral tuleb teostada maoloputus (kui ravimit manustati suukaudselt), stimuleerida hingamist, manustada intravenoosselt vedelikku.

Diasepäam ei ole dialüüsiga organismist eemaldatav. Ravi on sümptomaatiline: hingamise, pulsi ja arteriaalse vererõhu kontroll. Hüpotensiooni ravitakse metaraminoolooni või norepinefriiniga. Kesknärvisüsteemi pärssiva toime vähendamiseks võib kasutada spetsiifilist bensodiasepiinide retseptorite antagonisti - flumaseeni. Sellist ravi saavad patsiendid vajavad hoolikat jälgimist haiglatingsimustes. Flumaseeni tuleb ettevaatusega manustada epilepsiahaigetele, kes saavad bensodiasepiinravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: bensodiasepiini derivaadid, ATC-kood: N05BA01

Diazepeks sisaldab toimeainet diasepäami - psühhotroopset bensodiasepiini, millele on iseloomulikud järgmised väljendunud toimed: rahustav, ärevusevastane, krambivastane, müorelakseeriv aga ka uinutav toime. Kesknärvisüsteemis (KNS) seondub diasepäam spetsiifiliste bensodiasepiini retseptoritega, mis on tihedalt seotud KNS-i peamise pärssiva mediaatori - gamma-aminovõihappega (GAVH). Seetõttu suurenebki ravimi kasutamise ajal GAVH pärssiv toime KNS-le. Diasepäam toimib limbilisse süsteemi ning peaju kooreosasse, põhjustades sellega sedatiivset ja anksiolüütilist toimet. Diasepäami müorelakseeriv ning krambivastane toime põhineb võimel vähendada kõigis ajuosades epileptilist aktiivsust ja pärssida spinaalseid reflekse. Diasepäam ei toimi autonoomse närvisüsteemi perifeersetesse retseptoritesse ja ei põhjusta ekstrapüramidaalsüsteemi häireid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Diasepäami imendumine on tema manustamisviisist. Lihasesisesel manustamisel võib ravimi imendumisejärgne maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas olla madalam kui suukaudsel manustamisel.

Jaotumine

Diasepäami ja selle metaboliitide seondumine plasmavalkudega on kõrge (98%). Diasepäam on lipiidlahustuv; diasepäam ja selle metaboliidid läbivad hematoentsefaal- ja platsentaarbarjääri ning erituvad ka rinnapiima koguses ligikaudu üks kümnendik võrreldes ema plasmakontsentratsiooniga.

Metabolism

Diasepäam metaboliseerub põhiliselt farmakoloogiliselt aktiivseteks metaboliitideks nagu N-desmetüüldiasepäam, temasepäam, oksasepäam.

Eliminatsioon

Diasepäamile on pärast intravenooset manustamist iseloomulik kahefaasiline eliminatsioon. Eliminatsiooni esimeses faasis toimub ravimi kiire jaotumine organismis, teises faasis pikaajaline eliminatsioon 1...2 päeva vältel. Diasepäami eliminatsiooni poolväärtusaeg võib olla isegi 2...5 päeva tema aktiivse metaboliidi N-desmetüüldiasepäami (nordiasepäam) tõttu.

Ravimi korduval kasutamisel võivad nii diasepäam kui ka N-desmetüüldiasepäam kumuleeruda organismis. Viimase puhul võib püsiseisundi saavutamine võtta kuni kaks nädalat ja võib saavutada kõrgema kontsentratsiooni kui algühend.

Diasepäam ja selle metaboliidid eritatakse uriiniga, valdavalt konjugeeritud vormis. Diasepäami kliirens on 20...30 ml/min.

Farmakokineetika ja kliinilised erijuhud

Ravimi ja selle metaboliitide eliminatsiooni poolväärtusaeg on tõusnud vastsündinutel ja vanuritel, aga ka maksahaiguste korral. Neerufunktsiooni häirete korral diasepäami poolväärtusaeg ei muutu.

Diasepäami intramuskulaarse manustamise korral võib tõusta seerumi kreatiini fosfokinaasi aktiivsus, mille maksimaalne tase saabub 12...24 tundi pärast manustamist. Seda fakti tuleb arvesse võtta müokardi infarkti diagnoosi korral.

Intramuskulaarse manustamise korral on diasepäami imendumine ebahütlane, eriti tuharalihastest. Seda manustamisteed tuleks kasutada ainult juhul kui suukaudne või intravenoosne manustamine ei ole võimalik või soovitatav.

Diasepami ja selle metaboliitide plasmakontsentratsiooni ning terapeutilise efekti vahel ei ole korrelatsiooni.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Diasepamil on loomkatsetes hiirtega kindlaks tehtud järgmine äge toksilisus (DL₅₀):

nahaalusi - >800 mg/kg,

kõhukelmealusi - 220 mg/kg,

intravenoosselt - >100 mg/kg.

Toime reproduktiivsele süsteemile

Ravimi suukaudne manustamine rottidele annuses 100 mg/kg vähendas eluvõimeliste munarakkude ja ellujäänud poegade arvu. Ravimi manustamisel rottidele annuses 80 mg/kg ei ilmnenud teratogeenset efekti.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensüülalkohol, bensoehape (E 210), propüleenglükool, naatriumbensoaat (E 211), etüülalkohol 96%, süstevesi.

6.2 Sobimatus

Diazepeks'i süstelahus ei sobi vesilahustega. Diazepeks'i süstelahust ei soovitata sademe tekke ohu tõttu manustada ühes süstlas või infusioonsüsteemis teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 ml ampullis, pakendis 10 ampulli või 330 ampulli (raviasutustele).

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AS GRINDEKS.

Krustpils 53, Rīga, LV-1057, Lāti

Tel.: +371 67083205

Faks: +371 67083505

e-mail: grindeks@grindeks.lv

8. MÜÜGILOA NUMBER:

203898

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV:

19.06.1998/28.01.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2011