

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SEDUXEN 5 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg diasepaami.

INN. *Diazepamum*

Abiained vt lõik 6.1

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Peaaegu valge ja lõhnatu kettakujuline lõigatud servadega tablett, mille ühel pool on kiri „Seduxen” ja teisel pool „5 mg”.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Ärevusseisundid. Alkoholi võõrutusnähud. Skeletilihaste spastilisus ja spasmid.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine on individuaalne. Arvestada tuleb ka patsiendi seisundit, vanust ja reageerimist ravile, seega võib anda ainult üldiseid juhiseid. Suurte erinevuste tõttu patsientide reageerimises ravimile soovitatakse ravi alustada väikseimate põhjendatud annustega, seejärel annust järk-järgult suurendada piisavalt talutava väikseima tõhusa annuseni.

Ööpäevase annuse jaotamisel enam kui 2...4 üksikannuseks tuleb otsustada individuaalselt. Üldiselt soovitatakse manustada  $\frac{2}{3}$  ööpäevasest annusest öhtul.

Täiskasvanutele: keskmine ööpäevane annus on 5...15 mg (1...3 tabletti). Ühekordne annus ei tohi ületada 10 mg.

Ärevusseisundid: tavaline ühekordne annus on 2,5...5 mg ( $\frac{1}{2}$ ...1 tabletti). Tavaline ööpäevane annus on 5...20 mg.

Ägedad alkoholi võõrutusnähud, delirium tremens: tavaline algannus on 20...40 mg ööpäevas (4...8 tabletti), säilitusannus on 15...20 mg (3...4 tabletti) ööpäevas.

Lihaskontraktuurid, -jäikus, spasmid: 5...20 mg (1...4 tabletti) ööpäevas.

Eakatel ja nõrgestatud organismigapatsientidel ning häirunud maksafunktsiooni korral võib diasepaami eliminatsiooni poolväärtusaeg kesta oluliselt kauem. Nendel patsientidel tuleb kasutada

väiksemaid annuseid, st umbes poolt tavalisest annusest. Arvestada tuleb individuaalset taluvust.

Lapsed ja noorukid: lastel ja noorukitel võib diasepaami kasutada ainult äärmisel vajadusel.

Lastele määratakse annus individuaalselt, arvestatakse vanust, küpsusastet, üldist seisundit ja individuaalset vastust ravimile.

Tavaline algannus lastel on 1,25...2,5 mg ööpäevas, manustatuna vajadusel 2...4 üksikannusena. Pärast kliinilise vastuse hindamist võib annust vastavalt kas suurendada või vähendada.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine (nt laktoos) või teiste bensodiasepiini derivaatide suhtes.

Raske hingamispuudulikkus.

Raske maksapuudulikkus.

Uneapnoe sündroom.

*Myasthenia gravis*.

Kitsa nurgaga glaukoomi ja ägedate glaukoomihoogude korral on ravimi manustamine vastunäidustatud, kuid seda võib manustada avatud nurgaga glaukoomi puhul patsientidele, kes saavad vastavat ravi.

Raseduse esimene trimester.

Imetamine.

Ravimi- ja alkoholisõltuvus (välja arvatud ägedad alkoholi võõrutusnähud). Alkoholi ja teiste psühhotroopsete ravimite mürgistus.

Ravimit ei tohi kasutada psühhootiliste seisundite esmaseks raviks.

Ravimit ei tohi kasutada ka depressiooni raviks.

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Hingamispuudulikkuse ja erksuse vähenemise korral tuleb hingamisdepressiooni ohu tõttu manustamist hoolikalt kaaluda.

Bensodiasepiinide kasutamisel võib tekkida anterograadne amneesia, see seisund tekib tavaliselt mõned tunnid pärast manustamist. Tekkerisk kasvab annuse suurenedes.

Vähenenud neeru- ja maksafunktsiooniga, hingamispuudulikkusega, eakatele või nõrgestatud organismiga patsientidele tuleb annus määrata suure ettevaatusega. Seejuures on soovitatav ravimit manustada väiksemates annustes ja harvem.

Eakatel patsientidel suureneb tundlikkus bensodiasepiinide suhtes, pikeneb eliminatsiooniaeg ja ravimi sedatiivne toime võib olla tugevam, seega suureneb sellistel juhtudel kognitiivse häire (mäluhäire) ja hüpotensiooni (kukkumise) oht.

Diasepaami ei soovitata manustada alla 6-aastastele lastele, sest ravimi jaotumise ja metaboliseerumise vanusest tingitud erinevuste tõttu ei pruugi see olla ohutu.

Anksiolüütilise ravi korral tuleb kasutada väikseimat tõhusat annust lühima võimaliku aja vältel. Kui ravimit kasutatakse pidevalt, regulaarselt või harva isegi lühiajaliseks raviks, võib see viia sõltuvuse tekkimiseni.

Diasepaami ohutuks kasutamiseks tuleb patsiente hoiatada, et nad ei tohi iseseisvalt annust suurendada ega ravimi kasutamist ilma arsti loata järsult lõpetada.

Kui ravimi kasutamine lõpetatakse pärast pidevat regulaarset manustamist, võivad tekkida võõrutusnähud, mis võivad ilmneda isegi nädalaid pärast ravi lõpetamist. Seetõttu soovitatakse

võõrutusnähtude tekkimise vältimiseks lõpetada ravimi manustamine järk-järgult, vähendades annust mitme nädala jooksul. Ärajätusümptomiteks võivad olla: peavalu, lihasvalu, suur ärevus, pingeseisund, rahutus, segasus, ärrituvus. Rasketel juhtudel esinevad ka sellised sümptomid nagu derealisatsioon, depersonalisatsioon, hüperakuusia, tuimus ja jäsemete paresteesiad, ülitundlikkus valguse, lärmi ja füüsilise kontakti suhtes, hallutsinatsioonid või epileptilised krampid.

Bensodiasepiinide pikaajaline kasutamine võib tekitada harjumust. Ravi järsk katkestamine võib tekitada tagasilöögi efektina ärevuse. Sellega võivad kaasuda ükskõik millised ülalnimetatud ärajäta sümptomid. Seetõttu tuleb hoiduda ravi järsust lõpetamisest.

Tuleb arvestada võimalusega, et bensodiasepiinide kasutamisega võivad kaasned paradoksaalsed reaktsioonid nagu rahutus, ärevus, ärrituvus, agressiivsus, luupainajad, hallutsinatsioonid. Need esinevad suurema tõenäosusega lastel ja eakatel. Sellisel juhul tuleb diasepaamii kasutamine katkestada.

Pideval kasutamisel on soovitatav kontrollida maksafunktsiooni ja verepilti. Diasepaamiga ravitavaid patsiente tuleb hoiatada diasepaami võimalike sünergistlike koostoimete eest alkoholi ja teiste psühhotroopsete ravimitega.

Laktoositalumatuse korral tuleb arvestada, et ravimpreparaat sisaldab 120 mg laktoosi ühe tableti kohta. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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

Teised psühhotroopsed ravimid (nt anksiolüütikumid, uinutid, antipsühhootikumid, antidepressandid) ja krambivastased ained, narkootikumid, narkootilised analgeetikumid, sedatiivse toimega antihistamiinsed ained ning alkohol võivad tugevdada diasepaami toimet.

Diasepaami ei tohi kasutada 2 nädala jooksul pärast ravi lõppu mitte-selektiivse MAO inhibiitori – linesoliidiga, sest toimed kesknärvisüsteemile ja toksilisus võivad tugevneda.

Diasepaam potentseerib hüpotensiivsete ravimite toimet. Diasepaami kasutamisel koos alfa-adrenoblokaatorite ja moksonidiiniga suureneb sedatiivne toime. Diasepaami sedatiivset toimet suurendavad ka alfa agonist – lofeksidiin, lihasrelaksandid – baklofeen või tisanidiin, nabioon ja tsisapriid.

Manustamine koos isoniasiidiga inhibeerib diasepaami metabolismi. Teadaolevalt inhibeerib ka disulfiraam bensodiasepiinide metabolismi, suurendades sedatiivset ja toksilist toimet.

Viirustevastased ravimid (amprenaviir, ritonaviir) võivad suurendada diasepaami toimet, suureneb respiratoorse depressiooni tekke risk.

Seentevastased ravimid (flukonasool, itrakonasool, ketokonasool) suurendavad bensodiasepiinide plasmakontsentratsiooni.

Diasepaamil võivad (eriti pideval manustamisel) esineda koostoimed tsütokroom P450 IIIA ensüümi vahendusel metaboliseeritavate ravimitega (nt tsimetidiin, ketokonasool, fluvoksamiin, fluoksetiin, omeprasool), mis vähendavad diasepaami kliirensit tugevdades ja pikendades ravimi sedatiivset toimet. Ensüümi indutseeriva toimega ravimid (nt rifampitsiin), sealhulgas epilepsiavastased ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin), võivad kiirendada diasepaami eliminatsiooni.

Kui diasepaami manustatakse koos hingamisdepressiooni esile kutsuva toimega opiaatidega, võib hingamist pärssiv toime tugevneda.

Manustamisel koos teiste müorelaksantidega on toime ettearvatu, tekib uneapnoe oht.

Manustamine koos antatsiididega võib pärssida diasepaami imendumist.

Suukaudsed kontratseptiivid võivad suurendada diasepaami toimet.

Suitsetajatel võib diasepaami eliminatsioon olla kiirem.

Teofüllini väikesed annused vähendavad diasepaami sedatiivset toimet.

Diasepaam võib vähendada levodopa toimet.

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

Mõned uuringutulemused viitavad kaasasündinud väärarengute suurenenud riskile, kui bensodiasepiine kasutatakse raseduse esimesel trimestril. Seetõttu on nende kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud. Raseduse viimastes faasides võib bensodiasepiinide kasutamine põhjustada vastsündinutel kesknärvisüsteemi pärssimist ja hingamisdepressiooni. Seetõttu peab arst otsustama diasepaami manustamise üle individuaalselt pärast võimaliku kasu ja riski suhte hoolikat hindamist. Rinnaga toitmise ajal tuleb ravimi manustamist vältida, sest diasepaam eritub rinnapiima.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Bensodiasepiinid, sealhulgas diasepaam, pärssivad otsustusvõimet, pikendavad reaktsiooniaega ja seega mõjutavad ebasoovitavalt autojuhtimise ning masinatega töötamise võimet.

Ravi alguses on 12...24 tundi pärast ravimi manustamist rangelt keelatud juhtida autot või teha ükskõik millist tööd, kus võib esineda õnnetuse oht (nt masinatega töötamine, kõrgustes töötamine), sest see on ravimi toime tõttu ohtlik. Seejärel tuleb piirangud määrata individuaalselt sõltuvalt ravimi eliminatsiooniajast, mis võib olla eakatel patsientidel ja neeru- või maksahaigustega patsientidel pikenenud. Ravimi manustamise ja selle toimimise ajal on alkoholi tarvitamine rangelt keelatud.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $\leq 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $\leq 1/1000$ ); väga harv ( $\leq 1/10\,000$ ); teadmata (olemasolevate andmete põhjal ei ole võimalik esinemissagedust hinnata).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (näiteks väsimus, unisus ja lihaskõrvaltoimed) on annusest sõltuvad. Enamikel juhtudel kaovad need iseenesest mõne päeva pärast või saab neid vältida annuse vähendamisega.

Harvadel juhtudel võib esineda ataksia, segasus, uimasus, peavalu, meeleolu langus, nägemishäire, akommodatsioonihäire, nahalööve, vegetatiivsed häired, kõhukinnisus, düsartria, hüpotoonia, kusepidamatus, uriinipeetus, iiveldus, suukuivus või suurenenud süljeeritus, eksanteem, tremor, libiido muutused, bradükardia, pärast intravenooset süstimist võib tekkida hingamisdepressioon ja anterograadne amneesia.

Väga harva suureneb transaminaaside aktiivsus ja leeliselise fosfataasi aktiivsus seerumis ning esinevad ikterus ja neutropeenia. Harvadel juhtudel, enamasti lastel ja eakatel patsientidel, võib esineda paradoksaalse reaktsioonina ka ärrituvuse ja ärevuse suurenemist, vaenulikkust, agressiivsuse ilminguid, hallutsinatsioone, unetust, lihastoonuse tõusu. Nende tekkimisel tuleb ravimi manustamine lõpetada.

Bensodiasepiinid, sealhulgas diasepaam, võivad pideval kasutamisel, suurte annuste korral ja vastava eelsoodumusega isikutel põhjustada sõltuvust. Võõrutusnähud on kergetel juhtudel tremor,

psühhomotoorne rahutus, unetus, ärevus, peavalu ja tähelepanuhäire. Võivad tekkida ärrituvus, tajumishäired, uimasus, südamepekslemine, anoreksia, iiveldus, oksendamine, higistamine, spasmid ja kõhukrambid, harva ka deliirium ning krambid.

<b>Organsüsteem</b>	<b>PKõrvaltoime</b>
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired:</u>	neutropeenia
<u>Psühhiaatrilised häired:</u>	agressiivsus agiteeritus ärevus segasusseisund meeleolu langus hallutsinatsioon vaenulikkus unetus isiksuse häire libiido vähenemine libiido suurenemine
	uimasus
<u>Närvisüsteemi häired:</u>	anterograadne amneesia vegetatiivse närvisüsteemi häired ataksia koordinatsioonihäire pearinglus düsartria peavalu lihastoonuse tõus lihastoonuse langus unetus treemor
<u>Silma kahjustused:</u>	nägemishäired
	akommodatsioonihäire
<u>Südame häired:</u>	bradükardia
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</u>	hingamisdepressioon
<u>Seedetrakti häired:</u>	kõhukinnisus suukuivus iiveldus
	sülje hüpersekretsioon
<u>Maksa ja sapiteede häired:</u>	ikterus
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</u>	lööve eksanteem
<u>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</u>	lihaskõrge
<u>Neerude ja kuseteede häired:</u>	kusepidamatus uriinipeetus

<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</u>	väsimus
<u>Uuringud:</u>	alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine transaminaaside aktiivsuse suurenemine

### Võõrutusnähud

<b>Organsüsteem</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired:</u>	anoreksia
<u>Psühhiaatrilised häired:</u>	ärevus deliirium unetus tajumishäired rahutus
<u>Närvisüsteemi häired:</u>	krambid tähelepanuhäire pearinglus
	peavalu treemor
<u>Südame häired:</u>	südamepekslemine
<u>Seedetrakti häired:</u>	kõhuvalu iiveldus oksendamine
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</u>	hüperhidroos
<u>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</u>	lihaskrambid
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</u>	ärrituvus

### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel võib tekkida kesknärvisüsteemi depressioon koos lihaskrambide sümptomitega, segasusseisund, erksuse vähenemine, harva ka paradoksaalne erutsusseisund. Väga suur üleannus võib põhjustada koomat, reflekside kadumist, vereringehäireid, hingamisdepressiooni ja -apnoed. Hoolikalt tuleb jälgida patsiendi vereringe, hingamis- ja neerufunktsiooni näitajaid. Tuleb rakendada üldist sümptomaatilist ja toetavat ravi, mis hõlmab hingamisteede kaitset, vajadusel intravenoosset vedeliku manustamist, kunstlikku ventileerimist ja vereringe toetamist, veresoonte toonust suurendava ravimi manustamist. Võib manustada flumaseeni kui bensodiasepiini retseptori spetsiifilist agonisti. Bensodiasepiiniga (diasepaamiga) ravitavatel epilepsiahaigetel ja bensodiasepiinsõltuvusega patsientidel tuleb epilepsiahoo tekkimise ohu tõttu kasutada ettevaatusega flumaseeni. Diasepaamiga üleannustamise korral dialüüs ei aita.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: anksiolüütikumid.

ATC kood: N05BA01

Diasepaam avaldab oma toimet GABA-ergilise (gamma-aminovõihape) sünaptilise ülekande pärssimise teel, eelkõige limbilises süsteemis, subkortikaalsetes formatsioonides, talamuses ja hüpotalamuses. GABA on tähtsaim pidurdusmediaator kesknärvisüsteemisis. GABA<sub>A</sub>-retseptor on ka bensodiasepiinide (sealhulgas diasepaami) allosteeriliseks seondumiskohaks kesknärvisüsteemii depressantidele. Bensodiasepiini retseptori agonistidel on anksiolüütiline, krambivastane, sedatiivne-hüpnootiline ja lihaseid lõõgastav toime. Bensodiasepiinid ei põhjusta üldist neuronaaalse funktsiooni inhibeerimist. Bensodiasepiinide GABA<sub>A</sub>-retseptoriga seondumise tulemusena suureneb retseptori afiinsus GABA suhtes. See põhjustab kloriidikanali pikaajalist aktivatsiooni retseptorkompleksil, mille ajal suundub suurem kogus kloriidioone neuronisse, hüperpolariseerides rakumembraani ja inhibeerides erutuse ülekannet. On olemas rida bensodiasepiini retseptori alatüüpe, mida tuntakse kui GABA<sub>A</sub>-retseptorkompleksi osi ( $\omega_1$ – $\omega_6$ ).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Diasepaam imendub seedetraktist hästi ja kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 30...90 minutit pärast manustamist, ta seondub ulatuslikult plasmavalkudega (umbes 99%). Diasepaam lahustub väga hästi lipiidides ja läbib hematoentsefaalbarjääri. Peamisteks metaboliitideks on *N*-desmetüüldiasepaam (nordasepaam) ja oksasepaam. *N*-desmetüüldiasepaam (nordasepaam) on peaaegu sama aktiivne kui lähteühend. Nii diasepaam kui ka nordasepaam hüdroksüülitakse aeglaselt teisteks aktiivseteks metaboliitideks (näiteks oksasepaamiks). Lähteühendi toime pikeneb nordasepaami veelgi pikema poolväärtusaja (umbes 60 tundi) tõttu. Pärast pikaajalist manustamist suureneb nordasepaami suhteline osa organismis. Diasepaam metaboliseerub maksas, mille käigus tekib teine metaboliit temasepaam. Diasepaami kontsentratsioon plasmas alaneb kahefaasiliselt, esialgsele kiirele jaotumisfaasile poolväärtusajaga umbes 1 tund järgneb 24...48-tunnine pikenenud terminaalne eliminatsioonifaas, mis kestab metaboliitide puhul isegi kauem. Diasepaam eritub uriiniga peamiselt vabas vormis või konjugeeritud metaboliitidena. Eliminatsiooni poolväärtusaeg võib kesta eakatel, vastsündinutel ja maksa- või neeruhaigusega patsientidel mitu korda kauem. Diasepaam ja selle metaboliidid läbivad platsentaarbarjääri ja erituvad rinnapiima.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutne mürgisus: LD<sub>50</sub> suukaudsel manustamisel: hiirtel 720 mg/kg kehakaalu kohta, rottidel 1240 mg/kg kehakaalu kohta; LD<sub>50</sub> intraperitoneaalsel manustamisel: hiirtel 150 mg/kg kehakaalu kohta. Ahvidel põhjustas intraperitoneaalne manustamine annuses 400 mg/kg kehakaalu kohta loomade surma 6. päeval.

Reproduktsoonitestid: suukaudne manustamine rottidele annuses 100 mg/kg kehakaalu kohta põhjustas tiinuste ja elussündide arvu vähenemist. Väiksemate annuste kasutamisel jäi elussündide arv normaalsesse vahemikku. Nendes testides täheldati mõnel vastsündinud loomal skeleti- või teisi häireid. Täiendavad uuringud ei näidanud teratogeenset toimet rottidel annuse korral 80 mg/kg kehakaalu kohta päevas. Loomkatsete andmetel võib oksasepaamil olla kartsinogeenne toime. Inimestel läbi viidud uuringute põhjal ei tekita diasepaam rinnavähki.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Kolloidne veevaba räni, magneesiumstearaat, talk, maisitärklis, laktoosmonohüdraat.

### 6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida blister väliskarbis valguse eest kaitstult.

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

Blisterpakendis on 20 tabletti. Üks kartongkarp sisaldab ühte blisterit.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Seduxen 5 mg tablett on psühhotroopne ravim.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gedeon Richter Plc.  
1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.  
Ungari

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

083294

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

10.11 1994/19.10.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2011