

UPUTSTVO ZA LEK



Diazepam Sopharma[®], 10 mg/2 mL, rastvor za injekciju

INN: diazepam

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, medicinskoj sestri ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, medicinskoj sestri ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Diazepam Sopharma i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Diazepam Sopharma
3. Kako se primenjuje lek Diazepam Sopharma
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Diazepam Sopharma
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Diazepam Sopharma i čemu je namenjen

Lek Diazepam Sopharma sadrži aktivnu supstancu diazepam. Diazepam pripada grupi lekova koji se zovu benzodiazepini.

Lek Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju se koristi za smanjenje anksioznosti i postizanje sedacije kod teške akutne anksioznosti ili agitacije (uznemirenosti), kao i za terapiju agitacije povezane sa delirium tremens.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju se koristi i za terapiju akutnog mišićnog spazma i kod tetanusa.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju se takođe koristi za terapiju akutnih konvulzija uključujući epileptički status, konvulzije nastale usled trovanja i febrilne konvulzije. Primenjuje se i kao dodatna terapija tokom endoskopije, hirurških intervencija, intervencija u stomatologiji i u radiologiji.

Koristi se preoperativno i kod kateterizacije srca i kardioverzije kako bi se smanjila anksioznost, obezbedila sedacija, blaga anestezija i anterogradna amnezija.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Diazepam Sopharma

Lek Diazepam Sopharma ne smete primiti:

- ako ste alergični (preosetljivi) na diazepam, druge benzodiazepine ili na bilo koju pomoćnu supstancu koja ulazi u sastav leka (videti odeljak 6),
- ako imate fobiju (strah od pojedinih objekata ili situacija), opsesije, hiperkineziju (stanje koje odlikuje višak nevoljnih pokreta), psihozu ili druge mentalne bolesti,
- ako imate probleme sa disanjem, kao što su osećaj nedostatka daha ili otežano disanje (akutna respiratorna insuficijencija, respiratorna depresija),
- ako imate stanje pod nazivom *apnea u snu* (kratkotrajni zastoje disanja tokom sna),
- ako imate *miasteniju gravis* (bolest koju karakteriše slabost mišića i lako zamaranje),
- ako imate teško oštećenje funkcije jetre,
- ako imate porfiriju (nasledni poremećaj metabolizma porfirina, koji se karakteriše stvaranjem plikova po koži, bolovima u stomaku i poremećajima na nivou mozga i nervnog sistema),

Lekovi iz grupe benzodiazepina se ne smeju primenjivati samostalno kod depresije ili anksioznosti udružene sa depresijom, jer u tom slučaju mogu doprineti razvoju suicidalnih misli (misli o samoubistvu).

Ukoliko mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas ili ako imate bilo kakve nedoumice, posavetujte se sa Vašim lekarom pre nego što primite lek Diazepam Sopharma.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom pre nego što primite lek Diazepam Sopharma:

- ako bolujete od depresije (sa ili bez anksioznosti),
- ako duže vreme imate problema sa bubrežima, jetrom, srcem ili plućima,
- ako imate poremećaj ličnosti,
- ako ste ranije bili zavisni od alkohola ili od nekih lekova,
- ako ste ranije imali epilepsiju ili konvulzivne napade,
- ako ste nedavno imali smrtni slučaj u porodici,
- ako ste osoba starijeg životnog doba (rizik od konfuzije ili nespretnost mogu uzrokovati padove ili povređivanje),

- ako imate arteriosklerozu (oboljenje krvnih sudova koje, između ostalog, dovodi do slabije prokrvljenosti mozga),
- ako imate problema sa disanjem,
- ako ste pušač,
- ako Vam se javljaju ideje o samoubistvu.

Ostala upozorenja:

- Prilikom intravenske primene diazepama, može doći do usporenog disanja i usporenog srčanog rada. U retkim slučajevima ovo je rezultiralo zastojem disanja ili srčanog rada. Kako bi se izbegla ova neželjena dejstva, lek će Vam biti primenjen kao spora injekcija ili infuzija i u najnižoj dozi neophodnoj za postizanje odgovarajućeg dejstva.
- Psihijatrijske neželjene reakcije – obratite se lekaru ako primetite pojavu uznemirenosti, hiperaktivnost, nemir, agresiju, noćne more i halucinacije (vidite ili čujete stvari koje ne postoje). Ove neželjene reakcije se češće javljaju kod dece i starijih osoba.
- Amnezija (potpuni ili delimični gubitak pamćenja) – za vreme primene ovog leka može se javiti amnezija. Da biste smanjili rizik, potrebno je da nakon primene leka imate 7-8 sati neprekidnog sna. Amnezija se češće javlja pri primeni većih doza leka, ali se može javiti i pri primeni terapijskih doza. Efekti amnezije mogu biti povezani sa neodgovarajućim ponašanjem.
- Zavisnost - prilikom korišćenja diazepama postoji rizik od razvoja zavisnosti, koji raste sa porastom doze i dužine lečenja. Rizik je veći kod pacijenata koji su ranije bili zavisni od alkohola ili lekova. Zbog toga diazepam treba primenjivati što je moguće kraći vremenski period.
- Tolerancija - kod pacijenata koji dugotrajno uzimaju diazepam može se razviti tolerancija na lek (ukoliko nakon nekoliko nedelja primetite da lek pomaže manje nego na početku terapije, obratite se Vašem lekaru).
- Obustavljanje leka - lečenje treba prekidati postepeno. Simptomi obustave leka se mogu javiti i kada se diazepam koristi u uobičajenim dozama i u kratkom vremenskom periodu. Videti takođe odeljak 3 “*Ako naglo prestanete da uzimate lek Diazepam Sopharma*”.

Ukoliko mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas ili ako imate bilo kakve nedoumice, posavetujte se sa Vašim lekarom pre nego što primite lek Diazepam Sopharma.

Drugi lekovi i Diazepam Sopharma

Obavestite Vašeg lekara, medicinsku sestru ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Lek Diazepam Sopharma može uticati na dejstvo nekih lekova kao što i drugi lekovi mogu uticati na dejstvo leka Diazepam Sopharma.

Ne preporučuje se istovremena primena sa:

- natrijum-oksibatom (za lečenje poremećaja spavanja),
- lekovima iz grupe HIV-proteaza koji se koriste u terapiji HIV infekcija (npr. zidovudin)

Obavestite Vašeg lekara ako uzimate neki od navedenih lekova:

- antidepresive (lekovi u terapiji depresije, npr. fluvoksamin, fluoksetin)
- antipsihotike (lekovi u terapiji psihijatrijskih bolesti, npr. klozapin)
- antihistaminike (lekovi za lečenje alergije)
- opšte anestetike
- sedative (lekovi za smirenje)
- hipnotike (lekovi za lečenje poremećaja sna)
- eritromicin (antibiotik)

- mišićne relaksanse (za opuštanje mišića npr. suksametonijum, tubokurarin, baklofen, tizanidin)
- neke lekove koji se koriste za ublažavanje jakih bolova (opioidni analgetici, npr. morfin) - ukoliko se uzimaju istovremeno sa diazepamom mogu dovesti do euforije, što može izazvati želju za nastavkom uzimanja ovih lekova (stvaranje zavisnosti) ili Vas učiniti veoma pospanim
- barbiturate, npr. fenobarbital (za lečenje epilepsije i psihičkih poremećaja)
- lekove za snižavanje povišenog krvnog pritiska, diuretike (lekove za izbacivanje viška tečnosti), nitate (lekovi u terapiji srčanih oboljenja) jer mogu dovesti do preteranog sniženja krvnog pritiska.

Primena ovih lekova sa diazepamom može uticati na Vaše psihičko stanje, učiniti Vas jako pospanim, usporiti disanje i sniziti krvni pritisak.

- disulfiram (za lečenje zavisnosti od alkohola). Uzimanje ovog leka sa diazepamom Vas može učiniti veoma pospanim i usporiti izlučivanje diazepama.
- lekove za lečenje epilepsije npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ili natrijum-valproat (diazepam može uticati na koncentraciju ovih lekova u krvi).
- teofilin (za lečenje astme i drugih problema sa disanjem), jer može da ubrza izlučivanje diazepama iz organizma.
- cimetidin, omeprazol ili esomeprazol (lekove za lečenje čira na želucu) mogu da uspore izlučivanje diazepama iz organizma.
- rifampicin (antibiotik - za lečenje infekcija), jer može da ubrza izlučivanje diazepama iz organizma. Dejstvo diazepama može biti oslabljeno.
- amprenavir, atazanavir, ritonavir, delavirdin, efavirenz, indinavir, nelfinavir ili sakvinavir (antivirusni lekovi); flukonazol, itrakonazol, ketokonazol ili vorikonazol (antigljivični lekovi) mogu da uspore izlučivanje diazepama iz organizma i povećaju rizik od neželjenih reakcija. Možete osećati pospanost duže vreme ili imati probleme sa disanjem.
- izoniazid (lek za lečenje tuberkuloze) - može da uspori izlučivanje diazepama iz organizma.
- oralni kontraceptivi, jer mogu da uspore izlučivanje diazepama iz organizma i pojačaju njegovo dejstvo. Može doći do pojave probojnog krvarenja pri istovremenoj primeni, ali zaštita od trudnoće ostaje efikasna.
- cisaprid (za lečenje stomačnih tegoba), jer može da uspori izlučivanje diazepama iz organizma.
- kortikosteroidi (za lečenje različitih zapaljenjskih procesa), jer mogu oslabiti dejstvo diazepama.
- levodopa (za lečenje Parkinsonove bolesti). Diazepam može oslabiti dejstvo levodope.
- valproinska kiselina (za lečenje epilepsije i psihičkih oboljenja) može da uspori izlučivanje diazepama iz organizma i pojača njegovo dejstvo.
- ketamin (anestetik), jer diazepam pojačava dejstvo ketamina.
- lofeksidin (pomaže u oslobađanju simptoma ukoliko ste uzimali opioide).
- nabilon (za lečenje mučnine i povraćanja).
- alfa-blokatore ili moksonidin (za snižavanje visokog krvnog pritiska).

Ukoliko se nešto od navedenog odnosi na Vas ili ako imate bilo kakve nedoumice, posavetujte se sa Vašim lekarom pre nego što primite lek Diazepam Sopharma.

Primena leka Diazepam Sopharma sa hranom, pićima i alkoholom

Nemojte konzumirati alkohol dok primete lek Diazepam Sopharma. Alkohol može pojačati sedativno dejstvo leka Diazepam Sopharma i učiniti da se osećate veoma pospano.

Sok od grejpfruta može povećati koncentraciju diazepama u Vašoj krvi. Ukoliko ste starijeg životnog doba, imate cirozu jetre ili bilo koje stanje navedeno u odeljku 2, dejstvo leka Diazepam Sopharma može biti pojačano, pa je potrebno da o tome obavestite Vašeg lekara.

Pića koja sadrže kofein mogu smanjiti dejstvo diazepama.

Trudnoća i dojenje

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru za savet pre nego što primite ovaj lek.

Ne smete primiti lek Diazepam Sopharma ukoliko ste trudni ili planirate trudnoću, osim ukoliko za to postoje opravdani razlozi, o čemu će odluku doneti Vaš lekar nakon pažljive procene.

Benzodiazepini, uključujući diazepam mogu izazvati oštećenje ploda ako se uzimaju u periodu trudnoće, naročito tokom prvog i trećeg trimestra (tromesečja) trudnoće.

Kada se diazepam koristi pri kraju trudnoće (tokom nekoliko nedelja pred porođaj), ili tokom porođaja, beba po rođenju može biti slabije pokretna u odnosu na druge bebe, mlitava, imati nižu telesnu temperaturu i probleme sa disanjem ili uzimanjem hrane. Takođe, reagovanje bebe na hladnoću može biti privremeno oslabljeno.

Ako ste diazepam uzimali redovno tokom kasne trudnoće, mogu se razviti simptomi obustave leka kod Vaše bebe nakon rođenja.

Ukoliko dojite, posavetujte se sa Vašim lekarom pre nego što primite ovaj lek. Diazepam se izlučuje u majčino mleko, zbog čega se njegova primena ne preporučuje u periodu dojenja.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Diazepam Sopharma ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti, za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje vozilom, niti rad sa mašinama.

Lek Diazepam Sopharma sadrži etanol, propilenglikol, benzilalkohol, natrijum-benzoat (E211) i benzojevu kiselinu (E210).

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju sadrži 22,14 vol % etanola (alkohola), odnosno manje od 360 mg po dozi (jedna ampula leka), što odgovara 9,12 mL piva, 3,80 mL vina.

Štetan je za osobe koje boluju od alkoholizma. Mora se obratiti pažnja u lečenju trudnica i dojlja, dece i visokorizičnih grupa kao što su pacijenti sa bolestima jetre ili epilepsijom.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju sadrži propilenglikol (2 mL rastvora za injekciju tj. jedna ampula leka sadrži 828 mg propilenglikola).

Može izazvati alkoholu slične simptome.

Prijavljeni su retki slučajevi trovanja propilenglikolom (npr. povećan *anjonski gap*, metabolička acidoza, metabolička acidoza, oštećenje funkcije bubrega) sa potencijalnim otkazivanjem rada vitalnih organa i cirkulatornim šokom kod pacijenata koji su lečeni kontinuiranom infuzijom diazepama. Toksičnost ispoljena na nivou centralnog nervnog sistema, uključujući epileptične napade, nereaktivnost, tahipneu, tahikardiju i dijaforezu takođe je bila povezana sa toksičnošću propilenglikola. Veća je verovatnoća da će se ovi simptomi javiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre i kod pedijatrijskih pacijenata.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju sadrži benzilalkohol (2 mL rastvora za injekciju tj. jedna ampula leka sadrži 31,4 mg benzilalkohola).

Ne sme se davati prevremeno rođenim bebama i novorođenčadi.

U dozi koja ne prelazi unos benzilalkohola od 90 mg/kg/dan može izazvati toksične i anafilaktične reakcije kod dece uzrasta do tri godine. Zbog rizika od fatalnih toksičnih reakcija u slučaju izlaganja benzilalkoholu u dozi većoj od 90 mg/kg/dan ovaj lek se ne sme davati deci uzrasta do 3 godine.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju sadrži benzojevu kiselinu i natrijum-benzoat koji mogu povećati rizik od žutice kod novorođenčadi.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju sadrži 0,677 mmol (15,57 mg) natrijuma u 2 mL rastvora za injekciju (jedna ampula leka).

Doze od 3 mL rastvora za injekciju i veće sadrže više od 1 mmol natrijuma. U tom slučaju savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Diazepam Sopharma

Vaš lekar će odrediti odgovarajuću dozu ovog leka za Vas. Doza se određuje u zavisnosti od stanja koje se leči, telesne mase i uzrasta. Ako imate bilo kakvo pitanje u vezi ovog leka, obratite se Vašem lekaru ili medicinskoj sestri.

Način primene

Intravenska i intramuskularna upotreba.

Diazepam može da se primeni kao spora intravenska injekcija (1 mL/min), kao intramuskularna injekcija ili u vidu intravenske infuzije.

Doziranje

Odrasli:

Teška akutna anksioznost ili agitacija

Uobičajena doza za odrasle je 10 mg i.m. ili kao spora i.v. injekcija, koja se može ponoviti nakon najmanje 4 sata ukoliko je potrebno.

Za postizanje optimalnog dejstva, Vaš lekar će pažljivo prilagoditi dozu.

Delirijum tremens

10 – 20 mg i.v. ili i.m.

Veće doze mogu biti potrebne u zavisnosti od težine simptoma.

Akutni spazam skeletne muskulature

10 mg i.m. ili kao spora i.v. injekcija, koja se može ponoviti nakon najmanje 4 sata ako je potrebno.

Tetanus

0,1-0,3 mg/kg telesne mase, i.v., u intervalima od 1 do 4 sata, ili kontinuiranom infuzijom 3-10 mg/kg telesne mase u toku 24 sata. Lekar će odrediti dozu u skladu sa težinom simptoma.

Mogu biti potrebne veće doze u slučaju izrazito teških simptoma.

Epileptički status i konvulzije nastale usled trovanja:

10-20 mg i.m. ili i.v. Po potrebi doza se može ponoviti posle 30-60 minuta. Ako je neophodno, može se nastaviti sporom i.v. infuzijom (maksimalna doza je 3 mg/kg telesne mase u toku 24 sata).

Premedikacija:

0,2 mg/kg telesne mase i.v. Uobičajena doza za odrasle je 10-20 mg, ali mogu biti potrebne veće doze (lekar će odrediti u skladu sa Vašim kliničkim odgovorom).

Stari i iscrpljeni pacijenti: lekar će uobičajenu dozu smanjiti na polovinu.

Deca:

Epileptički status, konvulzije nastale usled trovanja i febrilne konvulzije:
0,2-0,3 mg/kg telesne mase (ili 1 mg po godini života); lek se daje i.v. ili i.m.

Tetanus

Doziranje kao kod odraslih.

Premedikacija

0,2 mg/kg telesne mase. Lek će biti primenjen kao spora injekcija (0,5 mL/min). Injekcija će biti primenjena u veliku venu antekubitalne jame. Pacijent treba da bude u ležećem položaju da bi se sprečio pad krvnog pritiska ili prestanak disanja.

Lekar će terapiju započeti najnižom efektivnom dozom i prilagoditi u zavisnosti od stanja pacijenta. Lekar će pratiti pacijenta od početka terapije, da bi se, ako je neophodno, smanjila doza ili učestalost davanja leka, u cilju sprečavanja predoziranja zbog akumulacije leka.

Novorođenčad:

Primena leka se ne preporučuje, jer nije utvrđena odgovarajuća doza diazepama. Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju sadrži benzilalkohol koji se ne sme davati prevremeno rođenim bebama i novorođenčadi.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega:

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega lekar će prilagoditi dozu leka Diazepam Sopharma.

Ako ste primili više leka Diazepam Sopharma nego što je trebalo

Ovaj lek se primenjuje pod strogim nadzorom medicinskog osoblja, tako da nije verovatno da ćete primiti previsoku dozu. Ako imate bilo kakva pitanja, obratite se Vašem lekaru ili medicinskoj sestri.

Ukoliko ste primili veću dozu nego što bi trebalo znaci predoziranja mogu biti nespretnost i gubitak koordinacije, pospanost, otežan govor, mišićna slabost, dubok san, nepravilan ili usporen rad srca, pad krvnog pritiska, nekontrolisani pokreti očnih jabučica ili uzbuđenost. Izražena predoziranost može dovesti do kome, gubitka refleksa i otežanog disanja.

Ako ste zaboravili da primite lek Diazepam Sopharma

Vaš lekar ili medicinska sestra će se pobrinuti da redovno dobijete lek, tako da nije verovatno da će neka doza biti izostavljena.

Ako naglo prestanete da primite lek Diazepam Sopharma

O prekidu primene leka odlučuje Vaš lekar. Ako imate bilo kakvih pitanja o upotrebi ovog leka pitajte Vašeg lekara.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji primaju ovaj lek.

Neka neželjena dejstva mogu biti ozbiljna i mogu zahtevati hitnu medicinsku pomoć

Odmah se obratite lekaru ili medicinskoj sestri ako se kod Vas javi neko od sledećih neželjenih dejstava:

Povremeno (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji primaju lek):

- respiratorna depresija (usporeno i/ili plitko disanje)

Retko (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji primaju lek):

- zastoj disanja
- gubitak svesti
- žutica (žuta prebojenost kože i beonjača)

Veoma retko (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji primaju lek):

- anafilaksa (ozbiljna i životno ugrožavajuća alergijska reakcija koja se manifestuje osipom, oticanjem lica, zviždanjem u grudima, otežanim disanjem, padom krvnog pritiska, dezorijentacijom do gubitka svesti)

Ostala neželjena dejstva

Veoma često (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji primaju lek):

- pospanost

Često (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji primaju lek):

- umor
- simptomi obustave leka (za detaljan opis simptoma pogledajte tačku 3. *Ako naglo prestanete da primete lek Diazepam Sopharma*)
- konfuzija
- ataksija (nemogućnost izvođenja preciznih i koordinisanih pokreta) i smanjena motorna sposobnost, tremor

Povremeno (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji primaju lek):

- mišićna slabost
- gubitak pamćenja
- problemi sa koncentracijom
- poremećaj ravnoteže
- vrtoglavica
- glavobolja
- nerazgovetan govor
- stomačni problemi kao što su mučnina, povraćanje, zatvor, proliv
- pojačano lučenje pljuvačke
- alergijske reakcije na koži – svrab, crvenilo kože, otok, osip

Retko (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji primaju lek):

- psihičke neželjene reakcije kao što su uzbuđenost, uznemirenost, nemir, razdražljivost, agresija, gubitak pamćenja, deluzija (pogrešna mišljenja i uverenja), bes, psihoze, noćne more ili halucinacije (kada vidite ili čujete stvari kojih nema), neprikladno ponašanje i drugi

poremećaji ponašanja. Ovi simptomi mogu postati jako ozbiljni. Ove reakcije se češće javljaju kod dece i starijih osoba.

- smanjena pažnja
- depresija
- emocionalna otupelost
- poremećaj govora (dizartrija)
- nesanica
- srčani problemi kao što su usporen rad srca (bradikardija), srčana slabost i srčani zastoj
- nizak krvni pritisak, sinkopa (iznenadni i kratkotrajni gubitak svesti)
- pojačan sekret u plućima
- suva usta
- pojačan apetit
- promene u vrednostima pojedinih enzima jetre (otkrivaju se laboratorijskim analizama)
- nemogućnost mokrenja, gubitak kontrole mokrenja (inkontinencija)
- uvećanje dojki kod muškaraca
- impotencija, promene u seksualnom nagonu (povećan ili smanjen libido)
- poremećaji krvi (može se manifestovati kao bol u grlu, krvarenje iz nosa, infekcije)

Veoma retko (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji primaju lek):

- smanjen broj leukocita (belih krvnih zrnaca)
- smanjen broj krvnih pločica (trombocita)
- nedostatak belih krvnih zrnaca (agranulocitoza)
- povišene vrednosti pojedinih enzima u krvi (transaminaze)

Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

- zamućen vid, duple slike, nevoljni trzaji očiju (ove reakcije se povlače po prestanku primene leka)
- vertigo
- apnea (kratkotrajni prestanak disanja)
- pogoršanje opstruktivne bolesti pluća
- primena intravenske injekcije diazepama može biti povezana sa pojavom lokalnih reakcija i tromboflebitisom. Može doći i do venske tromboze.
- bol ili iritacija na mestu davanja injekcije

Kod pacijenata koji dugotrajno uzimaju diazepam može se razviti tolerancija na lek (lek postaje manje efikasan) ili zavisnost na lek. Po prekidu dugotrajne primene diazepama može doći do pojave sledećih simptoma obustave: glavobolja, bol u mišićima, uznemirenost, konfuzija, razdražljivost, nesanica, halucinacije i konvulzije. Vaš lekar će Vam postepeno smanjivati dozu diazepama kako bi se izbegla pojava ovih simptoma.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Diazepam Sopharma

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Ne smete koristiti lek Diazepam Sopharma posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Diazepam Sopharma

Aktivna supstanca leka Diazepam Sopharma je diazepam.

2 mL rastvora za injekciju sadrži 10 mg diazepam.

Pomoćne supstance: etanol (96%); propilenglikol; benzilalkohol; natrijum-benzoat (E211); benzojeva kiselina (E210); voda za injekcije.

Kako izgleda lek Diazepam Sopharma i sadržaj pakovanja

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan do zelenkastožut rastvor.

Unutrašnje pakovanje je ampula od smeđeg stakla hidrolitičke otpornosti tip I prema Ph.Eur, zapremine 2 mL, sa oznakom (u obliku tačke) za otvaranje ampule. Ampula sadrži 2 mL rastvor za injekciju.

10 ampula od 2 mL se nalazi u plastičnom (PVC) ulošku.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan plastični uložak (ukupno 10 ampula) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

SOPHARMA TRADING D.O.O. BEOGRAD - NOVI BEOGRAD, Bulevar Zorana Đinđića 2a, Beograd

Proizvođač:

SOPHARMA AD, 16, Iliensko, Shosse Str., Sofija, Bugarska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Maj 2018.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-01779-17-001 od 31.05.2018.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM
STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Diazepam je anksiolitik, antikonvulziv i centralni miorelaksans.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju se koristi za smanjenje anksioznosti i postizanje sedacije kod teške akutne anksioznosti ili agitacije, kao i za terapiju agitacije povezane sa delirium tremens.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju se koristi i za terapiju akutnog mišićnog spazma i kod tetanusa.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju se takođe koristi za terapiju akutnih konvulzija uključujući epileptički status (*status epilepticus*), konvulzije nastale usled trovanja i febrilne konvulzije.

Primenjuje se i kao dodatna terapija tokom endoskopije, hirurških intervencija, intervencija u stomatologiji i u radiologiji. Koristi se preoperativno i kod kateterizacije srca i kardioverzije kako bi se smanjila anksioznost, obezbedila sedacija, blaga anestezija i anterogradna amnezija.

Doziranje i način primene

Intramuskularna i intravenska primena.

Diazepam može da se primeni kao spora intravenska injekcija (1 mL/min), kao intramuskularna injekcija ili u vidu intravenske infuzije.

Odrasli*Teška akutna anksioznost ili agitacija:*

Uobičajena doza za odrasle je 10 mg i.m. ili kao spora i.v. injekcija, ponoviti nakon najmanje 4 sata ukoliko je potrebno.

Za postizanje optimalnog dejstva, doziranje treba pažljivo individualno prilagoditi.

Delirijum tremens:

10 – 20 mg i.v. ili i.m.

Veće doze mogu biti potrebne u zavisnosti od težine simptoma.

Akutni spazam skeletne muskulature:

10 mg i.m. ili kao spora i.v. injekcija, ponoviti nakon najmanje 4 sata ako je potrebno.

Tetanus:

0,1-0,3 mg/kg telesne mase, i.v., u intervalima od 1 do 4 sata, ili kontinuiranom infuzijom 3-10 mg/kg telesne mase u toku 24 sata. Izabrane doze treba da budu u skladu sa težinom simptoma.

Mogu biti potrebne veće doze u slučaju izrazito teških simptoma.

Epileptički status i konvulzije nastale usled trovanja:

10-20 mg i.m. ili i.v. Po potrebi doza se može ponoviti posle 30-60 minuta. Ako je neophodno, može se nastaviti sporom i.v. infuzijom (maksimalna doza je 3 mg/kg telesne mase u toku 24 sata).

Premedikacija:

0,2 mg/kg telesne mase i.v. Uobičajena doza za odrasle je 10-20 mg, ali mogu biti potrebne veće doze (u skladu sa kliničkim odgovorom pacijenta).

Stari i iscrpljeni pacijenti: potrebno je uobičajene doze smanjiti na polovinu.

Deca:

Epileptički status, konvulzije nastale usled trovanja i febrilne konvulzije:

0,2-0,3 mg/kg telesne mase (ili 1 mg po godini života); lek se daje i.v. ili i.m.

Tetanus

Doziranje kao kod odraslih.

Premedikacija

0,2 mg/kg telesne mase. Injekciju treba dati sporo (0,5 mL/min). Injekciju treba dati u veliku venu antekubitalne jame. Pacijent treba biti u ležećem položaju da bi se smanjila mogućnost za nastanak hipotenzije ili apneje.

Terapiju treba započeti najnižom efektivnom dozom i prilagoditi svakom pojedinačnom stanju.

Ne smeju se premašiti maksimalne doze.

Pacijenta treba pratiti od početka terapije, da bi se, ako je neophodno, smanjila doza ili učestalost davanja leka, u cilju sprečavanja predoziranja zbog akumulacije leka.

Novorođenčad:

Primena leka se ne preporučuje, jer nije utvrđena odgovarajuća doza diazepamama.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju sadrži benzilalkohol koji se ne sme davati prevremeno rođenim bebama i novorođenčadi (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega može biti potrebno prilagođavanje doze.

VAŽNO UPOZORENJE:

Prilikom intravenske primene leka postoji mogućnost pojave lokalne reakcije, tromboflebitisa i venske tromboze. U cilju smanjenja verovatnoće pojave neželjenih reakcija u toku intravenske primene, injekcije treba davati sporo (1 mL/min), u veliku venu antekubitalne jame.

Nakon primene leka savetuje se da pacijent ostane u ležećem položaju najmanje jedan sat.

Osим u hitnim slučajevima, druga osoba treba da bude prisutna tokom intravenske primene. Takođe je neophodno da bude dostupna oprema za reanimaciju.

Diazepam ne mešati sa drugim lekovima u istom špricu ili u boci za infuziju. Diazepam ne razblaživati u špricu.

Za sporu intravensku infuziju: lek rastvoriti u najmanje 250 mL rastvora za infuziju (0,9% NaCl)

neposredno pre primene. Ovakav rastvor dobro promućkati pre upotrebe i koristiti jednokratno. Postoje dokazi da se diazepam adsorbuje na plastiku u infuzionim kesama i

setovima za infuziju. S toga se preporučuje da se koriste staklene boce prilikom primene diazepamom intravenskom infuzijom.

Pacijente treba nadzirati najmanje 1 sat posle davanja leka i otpustiti samo u pratnji odrasle osobe uz upozorenje da ne smeju da upravljaju vozilima i rukuju mašinama u toku 24 sata.

Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na diazepam, druge benzodiazepine ili na bilo koju pomoćnu supstancu u sastavu leka (videti odeljak *Lista pomoćnih supstanci*);
- Stanja fobije i opsesije; hronična psihoza, hiperkinezija (mogu se javiti paradoksalne reakcije);
- Akutna plućna insuficijencija; respiratorna depresija, akutna ili hronična teška respiratorna insuficijencija (insuficijencija ventilacije se može pogoršati);
- Sindrom apnee u snu (stanje se može pogoršati);
- *Miastenija gravis* (stanje se može pogoršati);
- Teško oštećenje funkcije jetre (poluvreme eliminacije može biti produženo);
- Akutna porfirija.

Diazepam se ne sme koristiti kao monoterapija u terapiji depresije i anksioznosti udružene sa depresijom, jer kod ove grupe pacijenata može uzrokovati pojavu suicida.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Intramuskularna primena diazepamom može izazvati porast vrednosti kreatinin fosfokinaze u serumu, pri čemu se najveće vrednosti postižu 12-24 sata nakon primene injekcije. Ova činjenica se mora uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi infarkta miokarda.

Resorpcija diazepamom nakon intramuskularne injekcije može biti varijabilna, naročito iz glutealnih mišića. Ovaj način primene treba razmatrati samo u slučaju kada intravenska primena nije moguća.

Istovremena primena sa alkoholom i/ili depresorima CNS-a

Treba izbegavati istovremenu primenu diazepamom sa alkoholom i/ili depresorima CNS-a. Istovremena primena ovih lekova može pojačati kliničke efekte diazepamom, uključujući duboku sedaciju, klinički značajnu respiratornu i/ili kardiovaskularnu depresiju (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Tolerancija

Nakon ponavljane primene leka tokom nekoliko nedelja može doći do gubitka njegove efikasnosti. Granice tolerancije kod pacijenata sa organskim promenama na mozgu (posebno arteriosklerozom) ili kardiorespiratornom insuficijencijom, mogu biti veoma široke (videti odeljak *Kontraindikacije*); kod takvih pacijenata doza se mora pažljivo prilagoditi.

Zavisnost

Rizik od pojave zavisnosti (fizičke i psihičke) raste sa porastom doze i trajanja lečenja, i veći je kod pacijenata koji u anamnezi imaju alkoholizam i zloupotrebu lekova ili kod pacijenata sa izraženim poremećajem ličnosti. Iz tog razloga:

- neophodne su redovne kontrole ovih pacijenata,
- treba izbegavati rutinsko propisivanje ovih lekova,
- terapiju treba postepeno ukidati.

Prijavljeni su slučajevi zloupotrebe diazepamom.

Obustava terapije

Trajanje terapije treba da bude što je moguće kraće (videti odeljak *Doziranje i način primene*). U slučaju da se razvila fizička zavisnost, nagli prekid terapije može da dovede do pojave simptoma obustave kao što su: glavobolja, bol u mišićima, izrazita anksioznost, napetost, uznemirenost, konfuzija i razdražljivost, poremećaj spavanja, dijareja i promene raspoloženja. U teškim slučajevima moguća je pojava sledećih simptoma: derealizacija, depersonalizacija, stanje konfuzije, utrnulost i osećaj bridenja u ekstremitetima, preosetljivost na svetlo, buku i fizički kontakt, psihotične reakcije uključujući halucinacije ili epileptične napade. Simptomi obustave mogu biti izraženiji kod pacijenta koji su u prošlosti bili zavisni od alkohola ili narkotičkih lekova, ali se mogu javiti i nakon nagle obustave terapije kod pacijenata koji su dobijali uobičajene terapijske doze tokom kratkog vremenskog perioda.

Rebound nesanic i anksioznost

Po prestanku terapije može se javiti prolazni sindrom u okviru koga se vraćaju simptomi koji su bili razlog za primenu benzodiazepina, i to u pojačanoj formi. Oni mogu biti udruženi sa drugim neželjenim reakcijama uključujući promene raspoloženja, anksioznost ili poremećaje spavanja i uznemirenost. S obzirom na to da je rizik od pojave fenomena obustave/*rebound* fenomena veći ukoliko se terapija naglo prekine, preporučuje se postepeno smanjivanje doze.

Usled naglog prekida terapije benzodiazepinima kod pacijenata sa epilepsijom i drugih pacijenata koji u anamnezi imaju epileptične napade može doći do pojave konvulzija ili epileptičkog statusa. Konvulzije su uočene i nakon nagle obustave primene leka kod pojedinaca koji zloupotrebljavaju alkohol ili lekove.

Obustava terapije treba da bude postepena, da bi se smanjio rizik od pojave simptoma obustave.

Trajanje terapije

Trajanje terapije treba da je što je moguće kraće, u zavisnosti od indikacije (videti odeljak *Doziranje i način primene*). Stanje pacijenta se mora proceniti nakon perioda ne dužeg od 4 nedelje, a potom u redovnim vremenskim intervalima, da bi se procenila potreba za daljim lečenjem, posebno ukoliko pacijent više nema simptome. U principu, lečenje ne bi smelo da traje duže od 8-12 nedelja, uključujući i period postepene obustave leka. Lečenje se ne sme produžavati bez prethodne reevaluacije stanja pacijenta.

Može biti od koristi obavestiti pacijenta na početku terapije da je lečenje vremenski ograničeno i precizno mu objasniti kako će se doze leka postepeno smanjivati. Veoma je važno upozoriti pacijenta na mogućnost pojave *rebound* fenomena i tako smanjiti strepnju od pojave ovih simptoma po prestanku uzimanja leka. Postoje indikacije kod kojih, u slučaju benzodiazepina kratkog dejstva, simptomi obustave mogu da se manifestuju unutar doznog intervala, naročito kada su doze velike.

Kada se koriste benzodiazepini dugog dejstva, važno je upozoriti da se ne prelazi na primenu benzodiazepina kratkog dejstva, jer mogu da se razviju simptomi obustave.

Amnezija

Anterogradna amnezija se može javiti i pri primeni terapijskih doza, iako se naročito uočava pri primeni visokih doza. Ovo stanje se najčešće javlja nekoliko sati nakon uzimanja leka i zbog toga, da bi se smanjio rizik, pacijent treba da ima 7-8 sati neprekidnog sna nakon primene leka (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Efekti amnezije mogu biti povezani sa neodgovarajućim ponašanjem.

Teški gubitak / žalost

Psihološko prilagođavanje može biti inhibirano primenom benzodiazepina.

Psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije

Može doći do pojave reakcija kao što su uznemirenost, agitacija, razdražljivost, agresivnost, uzbuđenost, konfuzija, deluzije, bes, košmari, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i drugi poremećaji ponašanja.

Veća je verovatnoća da se ove reakcije jave kod dece i starijih osoba, a poseban oprez je neophodan prilikom propisivanja benzodiazepina pacijentima sa poremećajima ličnosti. Ukoliko dođe do pojave ovih reakcija, lečenje benzodiazepinima treba prekinuti.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti sa depresijom

Diazepam se ne sme primenjivati kao jedini lek u terapiji depresije ili anksioznosti udružene sa depresijom, jer kod ovih pacijenata može da se izazove suicid.

Pacijenti koji u istoriji bolesti imaju zloupotrebu alkohola i lekova

Diazepam treba koristiti sa krajnjim oprezom kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju zloupotrebu alkohola i lekova (rizik od zloupotrebe/ zavisnosti). Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju se ne sme primenjivati istovremeno sa disulfiramom zbog sadržaja etanola. Reakcije se mogu pojaviti i nakon dve nedelje od obustave disulfirama (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Pacijenti sa fobijama i/ili hroničnim psihozama

Primena diazepam se ne preporučuje (usled nedovoljno dokaza o efikasnosti i bezbednosti).

Pacijenti koji pokazuju suicidalne tendencije

Osobe koje pokazuju suicidalne tendencije ne smeju imati pristup većim količinama diazepam zbog rizika od predoziranja.

Pacijenti sa psihotičnim poremećajem

Benzodiazepini se ne preporučuju kao početna terapija kod pacijenata sa psihotičnim poremećajem.

Pedijatrijska populacija

Benzodiazepine ne davati deci bez prethodne pažljive procene; dužina lečenja se mora svesti na minimum. Bezbednost i efikasnost primene diazepam kod dece mlađe od 6 meseci nije dokazana.

Stariji i iscrpljeni pacijenti

Starijim i iscrpljenim pacijentima treba davati smanjene doze leka (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Usled miorelaksantnog efekta postoji rizik od padova i posledičnih fraktura kuka kod starijih osoba.

Oštećenje funkcije jetre

Benzodiazepini nisu indikovani kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre, s obzirom na to da mogu da izazovu nastanak encefalopatije. Kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem jetre, može biti neophodno smanjiti dozu leka.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega treba primenjivati opšte mere opreza. Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega poluvreme eliminacije diazepam nije klinički značajno promenjeno, pa obično nije neophodno prilagođavanje doze kod ovih pacijenata.

Oštećenje kardiorespiratorne funkcije

Niže doze se preporučuju pacijentima sa hroničnom respiratornom insuficijencijom, zbog rizika od nastanka respiratorne depresije. Diazepam injekcije treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata kod kojih pad krvnog pritiska može dovesti do kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija.

Pomoćne supstance

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju sadrži 22,14 vol % etanola (alkohola), odnosno 360 mg po dozi (jedna ampula leka), što odgovara 9,12 mL piva, 3,80 mL vina.

Štetan je za osobe koje boluju od alkoholizma. Mora se obratiti pažnja u lečenju trudnica i dojilja, dece i visokorizičnih grupa kao što su pacijenti sa bolestima jetre ili epilepsijom.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju sadrži benzilalkohol (2 mL rastvora za injekciju tj. jedna ampula leka sadrži 31,4 mg benzilalkohola).

Ne sme se davati prevremeno rođenim bebama i novorođenčadi.

U dozi koja ne prelazi unos benzilalkohola od 90 mg/kg/dan može izazvati toksične i anafilaktične reakcije kod dece uzrasta do tri godine. Zbog rizika od fatalnih toksičnih reakcija u slučaju izlaganja benzilalkoholu u dozi većoj od 90 mg/kg/dan ovaj lek se ne sme davati deci uzrasta do 3 godine.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju sadrži benzojevu kiselinu i natrijum-benzoat koji mogu povećati rizik od žutice kod novorođenčadi.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju sadrži propilenglikol (2 mL rastvora za injekciju tj. jedna ampula leka sadrži 828 mg propilenglikola).

Može izazvati alkoholu slične simptome.

Prijavljeni su retki slučajevi trovanja propilenglikolom (npr. povećan *anjonski gap*, metabolička acidoza, metabolička acidoza, oštećenje funkcije bubrega) sa potencijalnim otkazivanjem rada vitalnih organa i cirkulatornim šokom kod pacijenata koji su lečeni kontinuiranom infuzijom diazepama. Toksičnost ispoljena na nivou centralnog nervnog sistema, uključujući epileptične napade, nereaktivnost, tahipneuu, tahikardiju i dijaforezu takođe je bila povezana sa toksičnošću propilenglikola. Veća je verovatnoća da će se ovi simptomi javiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre i kod pedijatrijskih pacijenata.

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju sadrži 0,677 mmol (15,57 mg) natrijuma u 2 mL rastvora za injekciju (jedna ampula leka).

Doze od 3 mL rastvora za injekciju i veće sadrže više od 1 mmol natrijuma. U tom slučaju savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Posebnu pažnju treba obratiti na moguće interakcije drugih lekova sa diazepamom, kod starijih pacijenata.

Nije preporučena istovremena upotreba

Alkohol

Diazepam ne treba koristiti istovremeno sa alkoholom (pojačan sedativni efekat: negativan uticaj na sposobnost upravljanja vozilom/rukovanja mašinama).

Natrijum oksibat

Izbegavati istovremenu upotrebu (pojačan efekat natrijum oksibata).

Inhibitori HIV-proteaze

Izbegavati istovremenu primenu (povećan rizik od produžene sedacije) - videti u nastavku za zidovudin.

Razmotriti istovremenu upotrebu

Farmakodinamske interakcije

Ukoliko se diazepam primenjuje istovremeno sa drugim lekovima sa centralnim dejstvom neophodno je imati u vidu farmakološka svojstva lekova; poseban oprez je neophodan ako su u pitanju supstance koji mogu pojačati dejstvo ili biti pojačane dejstvom diazepama kao što su neuroleptici, anksiolitici/sedativi, hipnotici, antidepresivi, antikonvulzivi, sedativni antihistaminici, antipsihotici, anestetici za opštu anesteziju i narkotički analgetici. Istovremena primena sa ovim lekovima može pojačati sedativni efekat i uzrokovati depresiju respiratorne i kardiovaskularne funkcije. Istovremena primena sa narkotičkim analgeticima može pospešiti psihičku zavisnost zbog pojačavanja euforičnog efekta.

Antiepileptici

Rezultati farmakokinetičkih studija potencijalnih interakcija diazepama i antiepileptika su oprečni. Prijavljene su i snižene i povišene, ali i nepromenjene vrednosti koncentracije lekova u krvi. Fenobarbital uzet istovremeno može dovesti do aditivnog efekta na CNS. Povećan je rizik od sedacije i respiratorne depresije. Poznato je da fenobarbital indukuje CYP3A4 enzim i ubrzava metabolizam diazepama u jetri, što smanjuje efekat diazepama.

U početnim fazama lečenja doze treba prilagoditi uz poseban oprez.

Neželjena dejstva mogu biti izraženija prilikom upotrebe hidantoina ili barbiturata.

Prijavljeno je da natrijum-valproat istiskuje diazepam sa mesta vezivanja za proteine plazme (povišena koncentracija u serumu: povećan rizik od pospanosti).

Narkotički analgetici

Pojačanje eufrije može voditi povećanoj psihičkoj zavisnosti.

Drugi lekovi koji pojačavaju sedativno dejstvo diazepama

Cisaprid, lofeksidin, nabilon, disulfiram i mišićni relaksansi-baklofen, tizanidin, suksametonijum i tubokurarin.

Lekovi koji utiču na enzime jetre (posebno na citohrom P450)

Inhibitori (npr. cimetidin, izoniazid, eritromicin, omeprazol, esomeprazol) smanjuju klirens i mogu potencirati dejstvo benzodiazepina.

Itrakonazol, ketokonazol i u manjoj meri flukonazol i vorikonazol su snažni inhibitori izoenzima CYP3A4 citohroma P450 i mogu povećati koncentraciju benzodiazepina u plazmi. Efekat benzodiazepina može biti pojačan i produžen prilikom istovremene upotrebe. Može biti potrebno smanjenje doze benzodiazepina.

Rifampicin

Rifampicin je snažan induktor enzima CYP3A4 i značajno ubrzava hepatički metabolizam i povećava klirens diazepama. U studiji sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca koji su primenjivali 600 mg ili 1,2 g rifampicina dnevno tokom 7 dana, klirens diazepama se uvećao četiri puta. Istovremena primena sa rifampicinom značajno snižava koncentraciju diazepama, što smanjuje njegov efekat. Potrebno je izbegavati istovremenu primenu rifampicina i diazepama.

Antihipertenzivi, vazodilatatori i diuretici

Pojačan hipotenzivni efekat nastaje prilikom istovremene upotrebe ACE inhibitora, alfa-blokatora, antagonista angiotenzin II receptora, antagonista kalcijumskih kanala, blokatora adrenergičkih neurona, beta-blokatora, moksonidina, nitrata, hidralazina, minoksidila, natrijum-nitroprusida i diuretika. Pojačano sedativno dejstvo nastaje prilikom upotrebe sa alfa-blokatorima ili moksonidinom.

Dopaminergici

Moguć antagonizam na dejstvo levodope.

Antivirusni lekovi (atazanavir, ritonavir, delavirdin, efavirenc, indinavir, nelfinavir, sakvinavir)

Antivirusni lekovi inhibiraju CYP3A4 metabolički put diazepama. Povećan je rizik od sedacije i respiratorne depresije. Zbog toga treba izbegavati istovremenu primenu.

Zidovudin

Diazepam povećava klirens zidovudina.

Oralni kontraceptivi

Inhibicija oksidativnog metabolizma diazepama. Pojačano dejstvo diazepama.

Poznato je da istovremena primena diazepama i kombinovanih oralnih kontraceptiva može dovesti do probojnog krvarenja. Mehanizam ove reakcije nije poznat. Nisu prijavljeni slučajevi neuspele kontracepcije.

Teofilin

Predloženi mehanizam interakcije je kompetitivno vezivanje teofilina za adenozienske receptore u mozgu. Na taj način onemogućava se farmakodinamsko dejstvo diazepama, dolazi do npr. smanjenja sedativnog i psihomotornog dejstva diazepama.

Kofein

Istovremena upotreba može dovesti do smanjenog sedativnog i anksiolitičkog dejstva diazepama.

Sok od grejpfruta

Inhibicija CYP3A4 može povećati koncentracije diazepama u plazmi (sa mogućim pojačanjem sedacije i amnezijom). Vrednost C_{max} je povećana 1,5 puta, a PIK 3,2 puta. Moguće je pojačanje dejstva diazepama.

Ova interakcija je od malog značaja kod zdravih osoba, ali nije jasno da li drugi faktori kao što su starije životno doba ili ciroza jetre povećavaju rizik od pojave neželjenih dejstava prilikom istovremene upotrebe.

Antipsihotici

Koncentracije zotepina u plazmi mogu biti povećane. Kod nekoliko pacijenata koji su istovremeno uzimali benzodiazepine i klozapin prijavljeni su teška hipotenzija, kolaps, gubitak svesti, respiratorna depresija, i respiratorni zastoj sa potencijalnim smrtnim ishodom. Takođe je prijavljena i salivarna hipersekrecija. Stoga se ne preporučuje istovremena primena, i treba je izbegavati.

Postoji povećan rizik od hipotenzije, bradikardije i respiratorne depresije prilikom parenteralne primene benzodiazepina i intramuskularne primene olanzapina.

Farmakokinetičke interakcije

Diazepam se uglavnom metaboliše do farmakološki aktivnih metabolita: N-demetildiazepama, temazepam i oksazepam. Oksidativni metabolizam diazepama posredovan je CYP3A4 i CYP2C19 izoenzimima. Oksazepam i temazepam se dalje konjuguju do glukuronske kiseline. Inhibitori enzima CYP3A4 i/ili CYP2C19 dovode do povećanja koncentracije diazepama, dok

lekovi koji indukuju ove enzime kao što su rifampicin, kantarion i pojedini antiepileptici mogu značajno sniziti koncentracije diazepama u plazmi.

Karbamazepin

Karbamazepin je poznati induktor CYP3A4 i ubrzava metabolizam diazepama u jetri. Ovo može rezultirati trostrukim povećanjem klirensa iz plazme i skraćanjem poluvremena eliminacije diazepama. Smanjeno dejstvo diazepama.

Fenitoin

Fenitoin je poznati induktor CYP3A4 i ubrzava metabolizam diazepama u jetri. Smanjeno dejstvo diazepama. Diazepam deluje na metabolizam fenitoina na nepredvidiv način: metabolizam fenitoina pod dejstvom diazepama može biti ubrzan ili usporen, ili ostati nepromenjen. Smanjenje ili povećanje koncentracije fenitoina u serumu. Neophodno je pažljivo pratiti koncentracije fenitoina pri uvođenju ili obustavi diazepama.

Azoli (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol)

Usled inhibicije CYP3A4 i/ili CYP2C19 metaboličkih puteva, povećana je koncentracija benzodiazepina u plazmi.

Flukonazol: flukonazol u dozi od 400 mg prvog dana i 200 mg drugog dana, primenjen sa pojedinačnom dozom diazepama od 5 mg, povećava PIK diazepama 2,5 puta i produžava poluvreme eliminacije sa 31 na 73 sata.

Vorikonazol: studija kod zdravih dobrovoljaca je pokazala da primena 400 mg vorikonazola dva puta dnevno prvog dana i 200 mg dva puta dnevno drugog dana sa pojedinačnom dozom diazepama od 5 mg povećava PIK diazepama 2,2 puta i produžava poluvreme eliminacije sa 31 na 61 sat.

Povećan je rizik od neželjenih reakcija i toksičnosti benzodiazepina. Izbegavati istovremenu primenu ili sniziti dozu diazepama.

Fluvoksamin

Fluvoksamin inhibira i CYP3A4 i CYP2C19 što dovodi do inhibicije oksidativnog metabolizma diazepama. Istovremena primena fluvoksamina produžava poluvreme eliminacije i povećava koncentraciju u plazmi (PIK) diazepama za približno 190%. Moguća je pojava pospanosti, smanjenja psihomotornih performansi i slabljenje pamćenja. Stoga se preporučuje primena benzodiazepina koji se ne metabolišu oksidativnim metaboličkim putevima.

Kortikosteroidi

Hronična upotreba kortikosteroida ubrzava metabolizam diazepama tako što indukuje izoenzim CYP3A4 citohroma P450 ili enzime odgovorne za glukuronidaciju. Smanjeno dejstvo diazepama.

Cimetidin

Cimetidin inhibira hepatički metabolizam diazepama, smanjuje klirens i produžava poluvreme eliminacije. U studiji u kojoj je primenjivano 300 mg cimetidina 4 puta dnevno tokom 2 nedelje, kombinovane vrednosti koncentracija diazepama i njegovog aktivnog metabolita demetildiazepama u plazmi su povećane za 57%, ali nije bilo uticaja na vreme reakcije i druge motorne i intelektualne testove. Moguće je pojačano dejstvo diazepama i povećan rizik od pospanosti. Može biti neophodno smanjenje doze diazepama.

Omeprazol

Omeprazol inhibira CYP2C19 metabolički put diazepama. Omeprazol produžava poluvreme eliminacije i povećava vrednosti PIK diazepama za 30 do 120%. Ovaj efekat vidljiv je kod CYP2C19 brzih metabolizera, ali ne i kod sporih metabolizera, sa nižim klirensom diazepama. Pojačano je dejstvo diazepama. Može biti neophodno smanjenje doze diazepama.

Esomeprazol

Esomeprazol inhibira CYP2C19 metabolički put diazepama. Istovremena primena esomeprazola produžava poluvreme eliminacije i povećava vrednosti PIK diazepama za približno 80%. Pojačano je dejstvo diazepama. Može biti neophodno smanjenje doze diazepama.

Izoniazid

Izoniazid inhibira CYP3A4 i CYP2C19 metaboličke puteve diazepama. Istovremena primena 90 mg izoniazida 2 puta dnevno tokom 3 dana dovela je do produženja poluvremena eliminacije i povećanja PIK diazepama za 35%. Pojačan je efekat diazepama.

Itrakonazol

Povišena je koncentracija diazepama u plazmi usled inhibicije CYP3A4 metaboličkog puta. U studiji kod zdravih dobrovoljaca primena 200 mg itrakonazola dnevno tokom 4 dana povećala je PIK pojedinačne oralne doze od 5 mg diazepama za oko 15%, ali ova interakcija nije bila od kliničkog značaja, što je potvrđeno psihomotornim testovima. Moguće je pojačano dejstvo diazepama.

Fluoksetin

Fluoksetin inhibira metabolizam diazepama preko CYP2C19 i ostalih metaboličkih puteva, što dovodi do povećanja koncentracije i smanjenja klirensa diazepama. Pojačano je dejstvo diazepama. Potreban je pojačan nadzor pri istovremenoj primeni.

Disulfiram

Usporen metabolizam diazepama dovodi do produženja poluvremena eliminacije i povećanja koncentracije diazepama u plazmi. Usporena je eliminacija N-demetil metabolita diazepama, što može značajno pojačati sedativni efekat. Povećan je rizik od inhibicije CNS, npr. sedacije.

Cisaprid

Ubrzava resorpciju diazepama. Privremeno pojačanje sedativnog efekta oralno primenjenog diazepama.

Levodopa

U malom broju slučajeva prijavljeno je da je istovremena primena sa diazepamom smanjila dejstvo levodope.

Ketamin

Zbog sličnosti oksidativnih procesa, diazepam kompetitivno inhibira metabolizam ketamina. Premedikacija sa diazepamom dovodi do produženog poluvremena eliminacije ketamina, što za rezultat ima njegovo pojačano dejstvo. Pojačana sedacija.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije potvrđena bezbednost primene diazepama tokom trudnoće, niti postoje dokazi o neškodljivosti njegove primene iz studija na životinjama. Diazepam se ne sme koristiti tokom trudnoće, naročito tokom prvog i trećeg trimestra, osim ukoliko za to postoje opravdani razlozi.

Ukoliko je lek propisan ženi u reproduktivnom periodu, treba je upozoriti da se obrati svom lekaru radi ukidanja terapije ukoliko planira trudnoću ili sumnja da je trudna.

Rezultati retrospektivnih studija ukazuju da postoji povećan rizik od kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi majki koje su dobijale diazepam tokom prvog trimestra trudnoće.

Novorođenčad od majki koje su hronično koristile benzodiazepine u toku kasnijih stadijuma trudnoće, mogu razviti fizičku zavisnost i mogu biti u riziku od pojave simptoma obustave u postnatalnom periodu. Povećanje srčane frekvence kod fetusa javilo se nakon primene diazepamom tokom porođaja. Hipoaktivnost, hipotonija (sindrom mlitavog deteta, engl. *Floppy Infant Syndrome*), hipotermija, apnea, problemi sa ishranom, hiperbilirubinemija i kernikterus su prijavljeni kod novorođenčadi majki koje su dobijale velike doze diazepamom (veće od 30 mg) neposredno pred porođaj.

Dojenje

Diazepam je detektovan u majčinom mleku. Ukoliko je moguće, primenu diazepamom tokom perioda dojenja treba izbegavati.

Plodnost

Studije na životinjama pokazale su manju stopu trudnoća i smanjeno preživljavanje kod mladunčadi pacova pri primeni visokih doza. Nema podataka koji se odnose na ljude.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti, za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje vozilom, niti rad sa mašinama.

Pacijentu treba skrenuti pažnju da se tokom terapije diazepamom mogu javiti oslabljena mišićna funkcija, tremor, somnolencija, amnezija, smanjena koncentracija i umor (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Dejstvo se može uočiti odmah nakon započinjanja lečenja i može trajati nekoliko dana nakon prestanka lečenja zbog dugog poluvremena eliminacije diazepamom.

Neželjena dejstva

Pospanost, otupelost emocija, smanjena pažnja, konfuzija, umor, glavobolja, vrtoglavica, mišićna slabost, ataksija i duple slike javljaju se uglavnom na početku lečenja i obično nestaju nakon ponavljane primene leka. Kod starijih pacijenata može se javiti konfuzno stanje pri primeni viših doza. Povećan je i rizik od padova i preloma kod starijih pacijenata koji koriste benzodiazepine.

Prijavljeni su i pojačana salivacija i bronhijalna sekrecija, posebno kod dece.

Amnezija

Pri primeni terapijskih doza leka može se javiti anterogradna amnezija, rizik je povećan pri primeni većih doza. Efekat amnezije može biti udružen sa neprikladnim ponašanjem (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Zavisnost

Hronična upotreba (čak i terapijskih doza) može dovesti do razvoja fizičke i psihičke zavisnosti: prekid terapije može dovesti do pojave *rebound* fenomena ili fenomena obustave (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Prijavljena je i zloupotreba benzodiazepina.

Učestalost neželjenih događaja prikazana je na sledeći način:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)

Sistem organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Retko	Krvne diskrazije
	Veoma retko	Leukopenija, trombocitopenija, agranulocitoza
Poremećaji imunskog sistema	Veoma retko	Reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaksu
Psihijatrijski poremećaji	Često	Konfuzija
	Retko	Psihijatrijske i paradoksalne reakcije kao što su uzbuđenost, nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, deluzije (pogrešna mišljenja i uverenja), bes, halucinacije, psihoze, gubitak pamćenja, košmari, neprikladno ponašanje i drugi poremećaji ponašanja. ^a Emocionalna otupelost, smanjena pažnja i depresija. ^b
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Pospanost
	Često	Ataksija, smanjena motorna sposobnost, tremor
	Povremeno	Anterogradna amnezija. ^c Otežana koncentracija, poremećaj ravnoteže, vrtoglavica, glavobolja, nerazgovetan govor
	Retko	Gubitak svesti, nesanica, dizartrija
Poremećaji oka	Nepoznata učestalost	Prolazni poremećaji vida: zamućen vid, duple slike, nistagmus
Poremećaji uha i labirinta	Nepoznata učestalost	Vertigo
Kardiološki poremećaji	Retko	Bradikardija, srčana slabost uključujući zastoj srca
Vaskularni poremećaji	Retko	Hipotenzija, sinkopa. Učestalost pojave hipotenzije može se smanjiti pridržavanjem propisane brzine davanja injekcije/infuzije. Pacijenta treba postaviti u ležeći položaj u kome treba da ostane tokom trajanja procedure.
	Nepoznata učestalost	Primena intravenske injekcije diazepamom može biti povezana

		sa pojavom lokalnih reakcija i tromboflebitisom. Može doći i do venske tromboze.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	Respiratorna depresija
	Retko	Respiratorni zastoj, pojačana bronhijalna sekrecija
	Nepoznata učestalost	Apnea, pogoršanje opstruktivne bolesti pluća
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno	Gastrointestinalni poremećaji (mučnina, povraćanje, konstipacija, dijareja), pojačano lučenje pljuvačke
	Retko	Suvoća usta, pojačan apetit
Hepatobilijarni poremećaji	Retko	Žutica, izmenjene vrednosti parametara jetre (povišene vrednosti ALT, AST, alkalne fosfataze)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Alergijske reakcije na koži (svrab, eritem, osip)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Miastenija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retko	Retencija urina, inkontinencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Retko	Ginekomastija, impotencija, povećan ili smanjen libido
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Umor, simptomi obustave (anksioznost, panika, palpitacije, preznojavanje, tremor, gastrointestinalne tegobe, uznemirenost, agresija, poremećaj senzorne percepcije, grčevi mišića, opšta slabost, gubitak apetita, paranoidna psihoza, delirijum, epileptički napadi, glavobolja, bol u mišićima, depresija, nesanic, nemir, konfuzija i pojava <i>rebound</i> fenomena). ^d
	Nepoznata učestalost	Anafilaksa, bol ili iritacija na mestu davanja injekcije (videti takođe <i>Vaskularne poremećaje</i>)
Ispitivanja	Veoma retko	Povišene vrednosti transaminaza

^a poznata reakcija na benzodiazepine i slične lekove. Ove reakcije mogu biti veoma ozbiljne. Češće se javljaju kod dece i starijih osoba. U slučaju pojave simptoma prekinuti primenu diazepama (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

^b već postojeća depresija može se ispoljiti pri primeni benzodiazepina.

^c može se javiti i pri primeni terapijskih doza; rizik je veći sa primenom većih doza. Amnezija može biti udružena sa neprikladnim ponašanjem (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

^d verovatnoća pojave i težina simptoma obustave zavise od dužine lečenja, doze leka i stepena zavisnosti. U težim slučajevima mogu se javiti sledeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, tinitus, utrnulost i bridenje ekstremiteta, preosetljivost na svetlo, buku i fizički kontakt, nevoljni pokreti, hiperrefleksija, tremor, mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni grčevi, gubitak apetita, agitacija, palpitacije, tahikardija, napadi panike, vertigo, kratkotrajan gubitak pamćenja, halucinacije/delirijum, katatonija, hipertermija, konvulzije. Konvulzije se mogu češće javiti kod pacijenata sa postojećim konvulzivnim poremećajima, ili kod onih koji uzimaju lekove koji snižavaju konvulzivni prag, kao što su antidepresivi.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja benzodiazepinima su uglavnom pojačani terapijski efekti (ataksija, pospanost, dizartrija, sedacija, mišićna slabost, dubok san, hipotenzija, bradikardija, nistagmus) ili paradoksalna ekscitacija. U većini slučajeva je potrebno samo praćenje vitalnih funkcija.

Izrazita predoziranost može dovesti do kome, arefleksije, kardio-respiratorne depresije i apneje, što zahteva adekvatne protivmere (ventilacija, kardiovaskularne suportivne mere). Respiratorni depresorni efekti benzodiazepina su teži kod osoba sa teškim hroničnim opstruktivnim bolestima disajnih puteva. Kod teških oblika predoziranosti može doći i do rabdomiolize i hipotermije.

Trovanje propilenglikolom prijavljeno je retko nakon primene većih doza od preporučenih (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Lečenje

Održavati prohodnost disajnih puteva i adekvatnu ventilaciju.

Potrebno je praćenje stanja svesti, respiracije, pulsne oksimetrije i krvnog pritiska kod pacijenata sa simptomima.

Kod osoba sa sniženim nivoom svesti (GKS<8; AVPU skala P ili U) ili smanjenim nivoom saturacije kiseonikom na pulsnoj oksimetriji, treba razmotriti gasnu analizu arterijske krvi.

Korigovati hipotenziju postavljanjem pacijenta u odgovarajući položaj i podešavanjem visine kreveta, i obezbeđivanjem adekvatne nadoknade tečnosti. Ukoliko se smatra da je uzrok hipotenzije snižen sistemski vaskularni otpor, od koristi mogu biti lekovi sa alfa-adrenergičkom aktivnošću kao

što je noradrenalin ili dopamin u visokoj dozi (10-30 mikrograma/kg/min). Dozu inotropnog leka treba titrirati u skladu sa krvnim pritiskom.

Ukoliko je i pored svih preduzetih mera i dalje prisutna hipotenzija, razmotriti monitoring centralnog venskog pritiska.

U zavisnosti od kliničkog stanja pacijenta mogu biti indikovane suportivne mere.

Benzodiazepini se ne uklanjaju hemodijalizom u značajnoj meri.

Flumazenil, antagonist benzodiazepina, se rutinski ne koristi kao dijagnostički test kod osoba sa sniženim nivoom svesti. Ponekad se može koristiti kao alternativa veštačkoj ventilaciji kod dece kod koje ranije nisu bili korišćeni benzodiazepini ili kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća da bi se izbegla veštačka ventilacija. Nije neophodno ili primereno da se u slučajevima trovanja u potpunosti antagonizuje dejstvo benzodiazepina. Flumazenil ima kratko poluvreme eliminacije (oko sat vremena) i u ovoj situaciji može biti potrebna primena infuzije. Flumazenil je kontraindikovano kod pacijenata koji su uzeli više lekova, naročito nakon istovremenog trovanja benzodiazepinima i tricikličnim antidepresivima ili nekim drugim lekom koji uzrokuje epileptične napade. Razlog je u tome što benzodiazepini mogu da suzbiju napade indukovane drugim lekom, pa antagonističko dejstvo flumazenila može izazvati težak oblik epileptičkog statusa koji je veoma teško kontrolisati.

Ne preporučuje se primena flumazenila kod pacijenata sa epilepsijom koji dobijaju benzodiazepine tokom dužeg vremenskog perioda. Iako flumazenil ispoljava neznatan intrinzički antikonvulzivni efekat, nagla supresija protektivnog efekta agonista benzodiazepina može pospešiti pojavu konvulzija kod pacijenata sa epilepsijom.

Kontraindikacije za upotrebu flumazenila uključuju simptome karakteristične za trovanje tricikličnim antidepresivima kao što su široki QRS kompleks ili proširene zenice. Kontraindikovana je primena i kod pacijenata nakon srčanog zastoja.

Treba ga sa oprezom koristiti kod pacijenata koji u anamnezi imaju epileptične napade, povredu glave ili hronično koriste benzodiazepine.

Povremeno može biti potrebna upotreba respiratora, pri čijem je korišćenju generalno bilo neznatnih problema, mada su kod dece moguće promene u ponašanju.

U slučaju ekscitacije, ne koristiti barbiturate.

Efekti predoziranja su ozbiljniji ukoliko su korišćeni lekovi sa centralnim dejstvom, naročito ukoliko je korišćen alkohol, i u slučaju nepreduzivanja suportivnih mera, može doći do smrtnog ishoda.

Lista pomoćnih supstanci

Etanol (96%);

Propilenglikol;

Benzilalkohol;

Natrijum-benzoat (E211);

Benzojeva kiselina (E210);

Voda za injekcije.

Inkompatibilnost

Diazepam Sopharma, rastvor za injekciju je inkompatibilan sa velikim brojem lekova i rastvarača.

Sadržaj ampule ne mešati sa drugim lekovima u istom špricu ili u boci za infuziju!

Izuzetak se jedino odnosi na primenu spore intravenske infuzije, kada je lek rastvoren u izotoničnom rastvoru natrijum-hlorida ili rastvoru dekstroze.

Rok upotrebe

2 godine.

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je ampula od smeđeg stakla hidrolitičke otpornosti tip I prema Ph.Eur, zapremine 2 mL, sa oznakom (u obliku tačke) za otvaranje ampule. Ampula sadrži 2 mL rastvor za injekciju.

10 ampula od 2 mL se nalazi u plastičnom (PVC) ulošku.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan plastični uložak (ukupno 10 ampula) i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.