

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Apaurin[®], 5 mg, obložene tablete

INN: diazepam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna obložena tableta sadrži 5 mg diazepama.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

- laktoza, monohidrat: što odgovara 86,8 mg laktoze
- saharoza: 37,73 mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Okrugle, bikonveksne, obložene tablete, svetlozelene boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

1. Isključivo za kratkoročno ublažavanje simptoma (2-4 nedelje) kod anksioznosti koja je teškog oblika, koja onesposobljava pacijenta ili izaziva neprihvatljive tegobe, a javlja se ili sama ili udružena sa nesanicom ili kratkotrajnim psihosomatskim, organskim ili psihičkim oboljenjem.
2. Cerebralna paraliza.
3. Mišićni spazam.
4. Kao dodatna terapija u pojedinim vrstama epilepsije (npr. mioklonus).
5. Simptomatsko lečenje akutne alkoholne apstinencije.
6. Oralna premedikacija nervoznih pacijenata pre stomatoloških intervencija.
7. Premedikacija pre hirurških intervencija.

Deca

1. Kontrola napetosti i razdražljivosti u cerebralnoj spastičnosti u određenim slučajevima.
2. Kao dodatna terapija u kontroli mišićnih spazama kod tetanusa.
3. Oralna premedikacija (*videti odeljak 4.4*).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Za postizanje anksiolitičkog efekta treba propisati najmanju efektivnu dozu; terapija ne treba da traje duže od 4 nedelje i lek treba postepeno povlačiti iz terapije. Kod pacijenata kod kojih je duže trajala terapija benzodiazepinima može biti potreban i duži period za povlačenje leka iz terapije. Ne preporučuje se dugotrajna hronična upotreba leka.

Odrasli

Anksiozna stanja, opsesivno-kompulsivne neuroze i drugi psihijatrijski poremećaji: 5 mg-30 mg dnevno u podeljenim dozama.

Insomnija udružena sa anksioznošću: 5 mg-15 mg pre spavanja.

Cerebralna paraliza: 5 mg-60 mg dnevno u podeljenim dozama.

Spasticitet gornjeg motornog neurona: 5 mg-60 mg dnevno u podeljenim dozama.

Mišićni spazam različite etiologije, fibrozitis, cervikalni spondilitis: 5 mg-15 mg dnevno u podeljenim dozama.

Dodatna terapija pojedinih tipova epilepsije: 2 mg-60 mg dnevno u podeljenim dozama.

Alkoholna apstinencija: 5 mg-20 mg, ponoviti ukoliko je neophodno za 2 do 4 sata.

Oralna premedikacija kod stomatoloških intervencija: 5 mg noć uoči intervencije, 5 mg ujutru i 5 mg dva sata pre intervencije.

Oralna premedikacija pre hirurške intervencije: 5 mg-20 mg.

Napomena

Za postizanje doze manje od 5 mg diazepama, koristiti lek odgovarajuće jačine dostupan na tržištu Republike Srbije.

Deca

Za postizanje odgovarajućih doza manjih od 5 mg koje se koriste za primenu leka u pedijatrijskoj populaciji, preporučuje se primena drugih farmaceutskih oblika diazepama.

Spasticitet kod dece sa minimalnim oštećenjem mozga: doza 5 mg-40 mg dnevno u podeljenim dozama.

Oralna premedikacija pre hirurške intervencije (videti odeljak 4.4): doza 2 mg-10 mg.

Stariji i iscrpljeni pacijenti

Doze je potrebno prepoloviti u odnosu na one preporučene u tekstu iznad.

Oštećena funkcija bubrega i jetre (videti odeljak 4.4)

Upotreba diazepama kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre može dovesti do kome, pa je zato potrebno smanjiti dozu ili razmotriti primenu drugog leka. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega takođe treba smanjiti dozu.

Način primene

Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na benzodiazepine ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Fobična ili opsesivna stanja; hronična psihoza, hiperkinezija (mogu se javiti paradoksalne reakcije).
- Akutna plućna insuficijencija; respiratorna depresija, akutna ili hronična teška respiratorna insuficijencija (insuficijencija ventilacije se može pogoršati).
- *Miastenia gravis* (stanje se može pogoršati).
- Apnea u snu (stanje se može pogoršati).
- Teško oštećenje funkcije jetre (poluvreme eliminacije može biti produženo).
- Akutna porfirija.
- Diazepam se ne sme propisivati kao monoterapija kod pacijenata sa depresijom ili onih koji su anksiozni ili depresivni, jer kod ove grupe pacijenata može uzrokovati pojavu suicida.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Istovremena primena sa alkoholom i/ili depresorima CNS-a

Treba izbegavati istovremenu primenu diazepama sa alkoholom i/ili depresorima CNS-a. Istovremena primena ovih lekova može pojačati kliničke efekte diazepama, uključujući tešku sedaciju, klinički značajnu respiratornu i/ili kardiovaskularnu depresiju (videti odeljak 4.5).

Trajanje terapije

Trajanje terapije treba da je što je moguće kraće, u zavisnosti od indikacije. 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 kako bi se smanjila strepnja pacijenta od pojave ovih simptoma tokom perioda obustave leka. Postoje naznake da u slučaju uzimanja benzodiazepina kratkog dejstva, apstinencijalni simptomi mogu da se manifestuju unutar doznog intervala, naročito kada su doze velike.

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

Zavisnost i apstinencijalna kriza

Simptomi apstinencijalne krize se javljaju kada se benzodiazepini primenjuju u normalnim terapijskim dozama tokom kratkog vremenskog perioda.

Primena diazepama može dovesti do razvoja psihičke i fizičke zavisnosti.

Rizik od pojave zavisnosti raste sa porastom doze i trajanja terapije, i veći je kod pacijenata koji u anamnezi imaju alkoholizam i zloupotrebu lekova ili kod pacijenata sa izraženim poremećajem ličnosti. Neophodno je redovno praćenje ovih pacijenata, treba izbegavati rutinsko obnavljanje recepata a terapiju treba postepeno obustavljati.

Ukoliko se razvila psihička zavisnost, naglu obustavu terapije prate simptomi obustave (videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva). Ona obuhvataju glavobolju, bol u mišićima, izraženu anksioznost, napetost, nemir, konfuziju i iritabilnost. U težim slučajevima se mogu javiti sledeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, umrtvljenost i peckanje u ekstremitetima, preosetljivost na svetlost, buku i fizički kontakt, halucinacije ili epileptični napadi.

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.

Pošto nagla obustava terapije benzodiazepinima može izazvati konvulzije, potreban je naročit oprez kod pacijenata sa epilepsijom i drugih pacijenata koji u anamnezi imaju konvulzije ili zloupotrebu alkohola ili lekova.

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; kod takvih pacijenata potreban je poseban oprez i doza se mora pažljivo prilagoditi. Nakon ponavljane primene leka tokom nekoliko nedelja može doći do određenog gubitka hipnotičkih efekata

Tokom terapije diazepamom treba izbegavati konzumiranje alkohola (akutna depresija CNS).

Amnezija

Diazepam može izazvati anterogradnu amneziju. Anterogradna amnezija se može javiti i pri primeni terapijskih doza, iako se naročito uočava pri primeni velikih 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 4.8).

Anterogradna amnezija se može javiti i pri uzimanju terapijskih doza, iako se naročito uočava pri primeni velikih doza.

Težak gubitak /ožalošćenost

Psihološko prilagođavanje može biti inhibirano primenom benzodiazepina.

Diazepam treba propisivati sa krajnjim oprezom kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju zloupotrebu alkohola i lekova, pošto ovi pacijenti imaju predispoziciju ka zloupotrebi i zavisnosti.

Hipoalbuminemija može predisponirati pacijenta ka povećanoj incidenci sedativnih neželjenih dejstava.

Potreban je izuzetan oprez pri propisivanju diazepama pacijentima sa poremećajima ličnosti.

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.

Cerebralna osetljivost je povećana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega; zbog toga je potrebno propisivati manje doze ovog leka (videti odeljak 4.2).

Primenu hipnotika treba izbegavati kod starijih pacijenata kod kojih postoji pojačan rizik za pojavu ataksije i stanja konfuzije, zbog čega su sklonije padu i povređivanju. Ukoliko se u odnosu na kliničku sliku ipak donese odluka o primeni terapije, lečenje treba započeti manjom dozom (videti odeljak 4.2).

Potreban je poseban oprez pri perioperativnoj upotrebi diazepama kod dece, jer efekti i vreme odgovora mogu biti nepouzdati i mogu se javiti paradoksalni efekti.

Rizik od istovremene upotrebe opioida:

Istovremena upotreba diazepama i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog moguće pojave ovih rizika, istovremeno propisivanje sedativnih lekova kao što su benzodijazepini ili srodni lekovi kao što je diazepam sa opioidima treba da bude rezervisano za pacijente za koje alternativne opcije lečenja nisu moguće.

Ukoliko se ipak donese odluka da se diazepam propiše istovremeno sa opioidima, treba koristiti najmanju efikasnu dozu, a trajanje terapije treba da bude što je moguće kraće (videti opštu preporuku doziranja u odeljku 4.2).

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu preporučuje se da se pacijenti i njihovi negovatelji (kada je to potrebno) obaveste da budu svesni pojave ovih simptoma (videti odeljak 4.5).

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.

Opšta opreznost se preporučuje prilikom primene diazepama perioperativno kod dece, jer efekti i vreme reakcije mogu biti nepouzdati, a mogu se javiti i paradoksalni efekti.

Starijim i imunski oslabljenim pacijentima treba propisati manju dozu ovog leka (videti odeljak 4.2). Zbog miorelaksantnog dejstva kod ovih pacijenata postoji rizik od padova i posledično preloma kuka.

Manja doza se takođe preporučuje kod pacijenata sa hroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od respiratorne depresije.

Treba poštovati uobičajene mere predostrožnosti kod lečenja pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, poluvreme izlučivanja diazepama nije klinički značajno promenjeno i prilagođavanje doze obično nije potrebno.

Primena benzodiazepina se ne preporučuje za primarnu terapiju psihotičnih bolesti.

Benzodiazepini se ne smeju primenjivati u terapiji depresije ili anksioznosti povezanih sa depresijom (kod tih pacijenata može doći do pojave suicidalnih ideacija).

Potencijalno suicidalne osobe ne treba da budu u kontaktu sa velikim dozama diazepama, zbog povećanog rizika od predoziranja.

Pedijatrijska populacija

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

Pomoćne supstance

Lek Apaurin obložene tablete sadrži laktozu, monohidrat.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Apaurin obložene tablete sadrži saharozu

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem, intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaze, izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nije preporučena istovremena upotreba

Alkohol

Diazepam ne treba uzimati istovremeno sa alkoholom (pojačan sedativni efekat: negativan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i/ili rukovanja mašinama).

Natrijum oksibat

Izbegavati istovremenu upotrebu (pojačani efekat natrijum oksibata).

Inhibitori HIV-proteaze

Izbegavati istovremeno uzimanje (povećan rizik od produžene sedacije) – *videti u nastavku teksta 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 koje 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 u suprotnosti. Prijavljene su i snižene i povišene, ali i nepromenjene vrednosti koncentracija 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. S posebnim oprezom treba prilagoditi doze u početnim fazama lečenja.

Neželjena dejstva mogu biti izraženija prilikom upotrebe hidantiona ili barbiturata.

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

Narkotički analgetici

Pojačanje euforije može voditi povećanoj psihičkoj zavisnosti.

Drugi lekovi koji pojačavaju sedativno dejstvo diazepama

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

Opioidi

Istovremena upotreba sedativnih lekova kao što su benzodiazepini ili njima slični lekovi kao što je lek Apaurin sa opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog efekta na CNS. Doza i trajanje istovremene upotrebe treba da budu ograničeni (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji utiču na enzime jetre (posebno 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 nivo benzodiazepina u plazmi. Efekat benzodiazepina može biti pojačan i produžen prilikom istovremene upotrebe. Može biti potrebna redukcija doze benzodiazepina.

Rifampicin

Rifampicin je snažan induktor enzima CYP3A4 i značajno ubrzava hepatski metabolizam i povećava klirens diazepama. U studiji na zdravim dobrovoljcima 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.

Antacidi

Istovremena upotreba može odložiti resorpciju diazepama.

Antivirusni lekovi (atazanavir, ritonavir, delavirdin, efavirenz, 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 adenozijske 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 vrednost 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.

Klozapin

Mehanizam: Farmakodinamički sinergizam.

Efekat: Teška hipotenzija, respiratorna depresija, nesvestica i potencijalno fatalni respiratorni i/ili srčani zastoj. Zbog toga se istovremena primena ne preporučuje i treba je izbegavati.

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 mogu dovesti do povećanja koncentracije diazepama, dok lekovi koji indukuju ove enzime kao što su rifampicin, kantaron i pojedini antiepileptici mogu značajno smanjiti 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 istovremeno sa pojedinačnom dozom diazepama od 5 mg, povećava vrednosti 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 smanjiti 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 vrednost (PIK) diazepama za približno 190%. Moguća je pojava pospanosti, smanjenja psihomotornih performansi i slabljenje pamćenja. Zbog toga 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 hepatični 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 bile 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 snažnih metabolizera, ali ne i kod sporih metabolizera, sa manjim 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 vrednosti PIK diazepama za 35%. Pojačan je efekat diazepama.

Itrakonazol

Povećana 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 vrednosti 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.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije potvrđena bezbednost primene diazepama tokom trudnoće. Diazepam ne treba uzimati u prvom i trećem trimestru trudnoće. Primena benzodiazepina u prvom trimestru može malo povećati rizik od kongenitalnih malformacija, naročito rascepa usne i nepca. Međutim, nije uspostavljena uzročno-posledična veza.

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

Trudnoća

Ukoliko se, iz opravdanih medicinskih razloga, lek primenjuje u kasnim stadijunima trudnoće ili tokom porođaja u velikim dozama, usled farmakoloških efekata leka mogu se očekivati efekti na novorođenče poput hipotermije, hipotonije («sindrom mlitavog deteta, engl. *Floppy Infant Syndrome*»), nepravilnosti srčanog ritma, poremećaja ishrane – slabog sisanja i umerene respiratorne depresije. Dodatno, novorođenčad čije su majke hronično uzimale benzodiazepine u toku kasnijih stadijuma trudnoće, mogu razviti fizičku zavisnost i mogu biti u riziku od pojave simptoma obustave u postnatalnom periodu.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Benzodiazepni su detektovani u majčinom mleku. Rezultati ukazuju da odnos koncentracija u mleku i plazmi varira između 0,2 i 2,7. Zbog toga postoji rizik od akumulacije leka kod odojčadi.

Benzodiazepine ne treba propisivati ženama koje doje.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sedacija, amnezija i oštećenje funkcije mišića mogu imati negativni efekat na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. U slučaju nedovoljnog sna, još je veća verovatnoća smanjenja opreza (*videti odeljak 4.5*).

Oštećena funkcija i sedacija se mogu javiti narednog jutra i nekoliko dana kasnije posle primene leka.

Pacijente treba upozoriti da uticaj na centralni nervni sistem može trajati i narednog dana od dana primene leka, i nakon primene samo jedne doze leka.

4.8. Neželjena dejstva

Pospanost, otupelost emocija, smanjena pažnja, konfuzija, umor, glavobolja, vrtoglavica, mišićna slabost, ataksija i pojava duplih slika u vidnom polju javljaju se uglavnom na početku lečenja i obično nestaju nakon ponavljane primene leka. Kod starijih pacijenata može se javiti stanje konfuzije pri primeni većih doza. Povećan je i rizik od pada i preloma kod starijih pacijenata koji su na terapiji benzodiazepinima.

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 4.4).

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 4.4). 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).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Retko	Krvne diskrazije
	Veoma retko	Leukopenija
Poremećaji imunskog sistema	Veoma retko	Reakcija preosetljivosti uključujući i 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, dizatrija
Poremećaji oka	Nepoznato	Prolazni poremećaji vida: zamućen vid, pojava duplih slika u vidnom polju, nistagmus
Kardiološki poremećaji	Retko	Bradikardija, srčana slabost uključujući zastoj srca
Vaskularni poremećaji	Retko	Hipotenzija, sinkopa
Respiratorni,	Povremeno	Respiratorna depresija

torakalni i medijastinalni poremećaji	Retko	Respiratorni zastoj, pojačana bronhijalna sekrecija
	Nepoznato	Apnea
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno	Gastrointestinalni poremećaji (mučnina, povraćanje, konstipacija, dijareja), pojačano lučenje pljuvačke
	Retko	Suva usta, pojačan apetit
Hepatobilijarni poremećaji	Retko	Žutica, izmenjene vrednosti parametara testova funkcije jetre (povećane 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, prenojavanje, tremor, gastrointestinalne tegobe, uznemirenost, agresija, poremećaj senzorne percepcije, grčevi mišića, opšta slabost, gubitak apetita, paranoidna psihoza, delirijum, epileptični napadi) ^d
<i>Ispitivanja</i>	<i>Veoma retko</i>	<i>Povećane vrednosti transaminaza</i>

^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 4.4).

^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 4.4).

^d Verovatnoća pojave i težina simptoma obustave zavise od dužine lečenja, doze leka i stepena zavisnosti.

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

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja benzodiazepinima su uglavnom pojačani terapijski efekti (ataksija, pospanost, dizarija, 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, zahtevajući adekvatne protivmere (ventilacija, kardiovaskularne suportivne mere).

Respiratorni depresivni efekti benzodiazepina su teži kod osoba sa teškim hroničnim opstruktivnim bolestima disajnih puteva. Kod teških oblika predoziranosti takođe može doći do rhabdomiolize i hipotermije.

Lečenje

Održavati prohodnost disajnih puteva i adekvatnu ventilaciju.

Razmotriti primenu aktivnog uglja (50 g kod odraslih, 1 g/kg kod dece) kod odraslih koji su uzeli više od 100 mg ili dece koja su uzela više od 1 mg/kg, u roku od jednog sata, pod uslovom da nisu previše pospani.

Potrebno je praćenje stanja svesti, respiracije, pulsne oksimetrije i krvnog pritiska. Kod osoba sa smanjenim nivoom svesti (GKS<8; AVPU skala P ili U) ili smanjenim nivoom saturacije kiseonikom na pulsnoj oksimetriji, treba razmotriti gasnu analizu arterijske krvi.

Za lečenje hipotenzije potrebno je pacijenta postaviti u ležeći položaj, podići noge u krevetu i obezbediti adekvatnu naknadu tečnosti.

Ukoliko se smatra da je uzrok hipotenzije smanjen sistemski vaskularni otpor, od koristi mogu biti lekovi sa alfa-adrenergičkom aktivnošću kao što je noradrenalin ili dopamin u velikoj 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 nervnog pritiska.

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

Benzodiazepini se ne eliminišu u značajnoj meri hemodijalizom.

Flumazenil, benzodiazepinski antagonist, se rutinski ne koristi kao dijagnostički test kod osoba sa smanjenim 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 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 statusa epileptikusa koji je veoma teško kontrolisati.

Kontraindikacije za upotrebu flumazenila su simptomi karakteristični za primenu tricikličnih antidepresiva kao što su široki QRS kompleks ili proširene zenice. Kontraindikovana je primena i kod pacijenata nakon srčanog zastoja.

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

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

U slučaju ekscitacije, ne koristiti barbiturate.

Efekti predoziranja su ozbiljniji ukoliko se uzimaju sa lekovima sa centralnim dejstvom, naročito alkoholom i u slučaju nepreduzimanja suportivnih mera, može doći do smrtnog ishoda.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Anksiolitici, derivati benzodiazepina

ATC šifra: N05BA01

Diazepam predstavlja lek iz grupe benzodiazepina sa antikonvulzivnim, sedativnim, miorelaksantnim i svojstvima koja dovode do amnezije.

Benzodiazepini, poput diazepama, vezuju se za receptore u različitim područjima mozga i kičmene moždine. Ovo vezivanje pojačava inhibitorna dejstva gama-aminobuterne kiseline (GABA). Gama-aminobuterna kiselina je uključena u indukciju sna od strane CNS. Takođe je uključena u kontrolu hipnoze, pamćenja, anksioznosti, epilepsije i ekscitabilnosti neurona.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Diazepam se brzo i potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta; maksimalne koncentracije leka u plazmi se postižu 30-90 minuta nakon oralne primene, a stabilna koncentracija u plazmi se postiže nakon 5-6 dana i direktno je povezana sa dozom.

Distribucija

Diazepam prolazi krvno-moždanu barijeru i visoko je solubilan u lipidima, što dovodi do brzog smanjenja početnih efekata jer se redistribuira u masne naslage i tkiva. Diazepam se veoma snažno vezuje za proteine plazme (98-99%). Diazepam i njegovi metaboliti se takođe izlučuju u mleko dojilja, a prolaze i kroz placentalnu barijeru, što može dovesti do akumulacije kod odojčadi ili fetusa.

Biotransformacija

Diazepam se ekstenzivno metaboliše u jetri, a pored desmetildiazepama, od aktivnih metabolita nastaju i oksazepam i temazepam. Diazepam ima bifazno poluvreme eliminacije sa početnom fazom brze distribucije koju prati produženo terminalno poluvreme eliminacije od 1-2 dana; njegovo dejstvo traje još duže zahvaljujući dugom poluvremenu eliminacije njegovog glavnog aktivnog metabolita desmetildiazepama (nordiazepama), od 2-5 dana, što dovodi do veće relativne proporcije ovog metabolita u telu tokom dugotrajne primene. Poluvreme eliminacije diazepama produženo je kod novorođenčadi, kod starijih osoba i kod pacijenata sa oboljenjem jetre ili bubrega.

Eliminacija

Izlučuje se urinom, uglavnom u formi metabolita, bilo slobodnih ili u konjugovanoj formi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema relevantnih pretkliničkih podataka značajnih za propisivanje leka, a koji nisu već uključeni u druge odeljke Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat;

skrob, kukuruzni;

povidon;

talk (E553b);

magnezijum-stearat (470b).

Omotač tablete:

saharoza;

akacija (E414);
talk (E553b);
indigotin blue (E132);– FD&C
quinoline yellow (E104);
farmaceutski voskovi (Capol 600 Phrama).

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister u kome se nalazi 15 obloženih tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 15 obloženih tableta (ukupno 30 obloženih tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

003353157 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.03.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.08.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2025.