

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲
Bensedin[®], 2 mg, tablete

▲
Bensedin[®], 5 mg, tablete

▲
Bensedin[®], 10 mg, tablete

INN: diazepam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bensedin 2 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 2 mg diazepam.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat

Bensedin 5 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 5 mg diazepam.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat

Bensedin 10 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 10 mg diazepam.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bensedin, 2 mg, tablete: okrugle bikonveksne tablete, bele do žućkastobele boje.

Bensedin, 5 mg, tablete: okrugle bikonveksne tablete, bele do žućkastobele boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

Bensedin, 10 mg, tablete: okrugle bikonveksne tablete, bele do žućkastobele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

- Za kratkoročno smanjenje simptoma (samo 2-4 nedelje) kod teškog oblika anksioznosti, koja onesposobljava pacijenta ili izaziva neprihvatljive tegobe, a javlja se ili sama ili udružena sa nesanicom ili kratkotrajnim psihosomatskim, organskim ili psihičkim oboljenjem.
- Cerebralna paraliza.
- Mišićni spazam.

- Kao dodatna terapija u pojedinim vrstama epilepsije (npr. mioklonus).
- Simptomatsko lečenje akutne alkoholne apstinencije.
- Oralna premedikacija nervoznih pacijenata kod stomatoloških intervencija.
- Premedikacija kod hirurških intervencija.

Deca

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Za postizanje anksiolitičkog efekta treba dati najnižu efektivnu dozu: lečenje 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 operacije: 5 mg - 20 mg.

Deca

Preporučuje se primena alternativnih farmaceutskih oblika kod dece, kako bi se olakšalo davanje doza manjih od 5 mg.

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

Oralna premedikacija pre operacije (videti odeljak 4.4): 2 mg - 10 mg.

Stariji i iznemogli 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 diazepam, druge benzodiazepine ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Stanja fobije ili 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).
- *Miastenija gravis* (stanje se može pogoršati).
- Apnea u snu (stanje se može pogoršati).
- Teško oštećenje funkcije jetre (poluvreme eliminacije diazepama 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.

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. Istovremeno uzimanje 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 pacijenata ukoliko se pojave ovi simptomi 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 koriste benzodiazepini dugog dejstva, važno je upozoriti da se ne prelazi na primenu benzodiazepina kratkog dejstva, jer mogu da se razviju apstinencijalni simptomi.

Zavisnost i obustava

Simptomi obustave 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 lečenja, 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 i 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.

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.

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

Granice tolerancije kod pacijenata sa organskim promenama na mozgu (posebno aterosklerozom) ili kardiorespiratornom insuficijencijom, mogu biti veoma široke; kod takvih pacijenata 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 (aditivna depresija CNS).

Amnezija

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

U slučajevima gubitka ili ožalošćenosti, psihološko prilagođavanje može biti inhibirano primenom benzodiazepina.

Diazepam treba koristiti 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 teškog oštećenja bubrega; zbog toga treba primenjivati manje doze (videti odeljak 4.2).

Primenu hipnotika treba izbegavati kod starijih pacijenata koji imaju povećan rizik od ataksije i stanja konfuzije, usled čega su skloni padovima i povredama. Ukoliko se, na osnovu kliničkog stanja pacijenta, donese odluka o uvođenju diazepama u terapiju, lečenje treba započeti sa manjom dozom (videti odeljak 4.2).

Treba biti oprezan pri peri-operativnoj primeni diazepama kod dece, pošto dejstvo i vreme ispoljavanja odgovora mogu biti nepredvidljivi i mogu se javiti paradoksalni efekti.

Rizik pri istovremenoj primeni opioida

Istovremena primena diazepama i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Usled ovih rizika, istovremeno propisivanje sedativnih lekova poput benzodiazepina ili sličnih lekova kao što je diazepam sa opioidima treba rezervisati za pacijente kod kojih alternativne terapijske opcije nisu moguće. Ukoliko je doneta odluka o propisivanju diazepama istovremeno sa opioidima, treba primenjivati najmanju efektivnu dozu a trajanje terapije treba ograničiti na što kraće vreme (videti i opšte preporuke doziranja u odeljku 4.2).

Pacijente treba pažljivo pratiti u cilju prepoznavanja znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U ovom pogledu se preporučuje informisanje pacijenata i njihovih staratelja (kada je to primenljivo) o značajnosti prepoznavanja ovih simptoma (videti odeljak 4.5).

Psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije

Tokom primene benzodiazepina može doći do pojave paradoksalnih reakcija kao što su uznemirenost, agitacija, razdražljivost, agresivnost, deluzije, bes, košmari, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i drugi poremećaji ponašanja. Ukoliko dođe do pojave ovih reakcija, lečenje benzodiazepinima treba prekinuti. Veća je verovatnoća da se ove reakcije jave kod dece i starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

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

Posebne grupe pacijenata

Stariji i iznemogli pacijenti

Stariji i iznemogli pacijenti treba da uzimaju smanjene doze leka (videti odeljak 4.2). Usled miorelaksantnog dejstva postoji rizik od padova i posledičnih fraktura kuka kod starijih osoba.

Oštećenje kardiorespiratorne funkcije

Manje doze diazepama se preporučuju pacijentima sa hroničnom respiratornom insuficijencijom, zbog rizika od nastanka respiratorne depresije.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Pacijenti sa psihotičnim poremećajem

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

Pacijenti sa depresijom

Diazepam ne treba uzimati kao monoterapiju u terapiji depresije ili anksioznosti udružene sa depresijom, jer kod ovih pacijenata diazepam može da izazove suicidalne misli i postupke.

Pacijenti koji pokazuju suicidalne tendencije

Osobe koje pokazuju sklonost suicidalnim idejama ne smeju imati pristup većim količinama diazepama zbog rizika od predoziranja.

Pomoćne supstance

Lek Bensedin, tablete sadrže laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, 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 (pojačan efekat natrijum oksibata).

Inhibitori HIV-proteaze

Izbegavati istovremeno uzimanje (povećan rizik od produžene sedacije) - videti u nastavku za zidovudin.

Razmotriti istovremenu upotrebu

Farmakodinamske interakcije

Ukoliko se diazepam uzima istovremeno sa drugim lekovima sa centralnim dejstvom neophodno je imati u vidu farmakološka svojstva lekova koji se primenjuju; 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 smanjene i povećane, ali i nepromenjene vrednosti koncentracije lekova u krvi. Fenobarbital uzet istovremeno sa diazepamom 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.

Zbog toga 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 (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 primena lekova sa sedativnim efektom poput benzodiazepina ili sličnih lekova kao što je diazepam sa opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti, usled aditivnih depresivnih efekata na CNS. Treba ograničiti doziranje i trajanje istovremene terapije (videti odeljak 4.4).

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. Dejstvo benzodiazepina može biti pojačano i produženo prilikom istovremene upotrebe. Može biti potrebno smanjenje 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 uzimali 600 mg ili 1,2 g rifampicina dnevno tokom 7 dana, klirens diazepama se uvećao približno četiri puta. Istovremena primena sa rifampicinom značajno smanjuje 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 upotrebu.

Zidovudin

Diazepam povećava klirens zidovudina.

Oralni kontraceptivi

Inhibicija oksidativnog metabolizma diazepama. Pojačano dejstvo diazepama.

Poznato je da istovremeno uzimanje 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.

Klozapin

Mehanizam: farmakodinamički sinergizam.

Efekti: teška hipotenzija, respiratorna depresija, gubitak svesti i potencijalno životno ugrožavajući respiratorni i/ili srčani zastoj. Zbog toga se ne preporučuje istovremena upotreba i treba je izbegavati.

Farmakokinetičke interakcije

Diazepam se uglavnom metaboliše do farmakološki aktivnih metabolita: N-demetildiazepam, 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, kantarion 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 skraćenjem 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, uzet sa pojedinačnom dozom diazepama od 5 mg, povećava vrednosti PIK pojedinačne oralne doze diazepama od 5 mg 2,5 puta i produžava poluvreme eliminacije sa 31 na 73 sata.

Vorikonazol: studija kod zdravih dobrovoljaca je pokazala da uzimanje 400 mg vorikonazola dva puta dnevno prvog dana i 200 mg dva puta dnevno drugog dana sa pojedinačnom oralnom dozom diazepama od 5 mg povećava vrednosti 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. 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 hepaticni metabolizam diazepama, smanjuje klirens kreatinina 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 produženog poluvremena eliminacije i povećanja vrednosti 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.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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 lek primenjuje iz medicinski opravdanih razloga u kasnim stadijumima 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, 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

Diazepam je detektovan u majčinom mleku. Pokazano je 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 davati ženama koje doje.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sedacija, amnezija i oštećena mišićna funkcija mogu imati negativan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. U slučaju nedovoljnog sna, još je veća verovatnoća smanjenja opreza (videti odeljak „Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija”).

Oštećena funkcija i sedacija se mogu javiti i 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 čak 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 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 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 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)

Sistem organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Retko	Krvne diskrazije
	Veoma retko	Leukopenija
Poremećaji imunskog sistema	Veoma retko	Anafilaksa
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, poremećaji ravnoteže, vrtoglavica, glavobolja, nerazgovetan govor
	Retko	Gubitak svesti, nesаница, dizartriја
Poremećaji oka	Nepoznato	Prolazni poremećaji vida: zamućen vid, duple slike, nistagmus.
Kardiološki poremećaji	Retko	Bradikardija, srčana slabost uključujući zastoj srca
Vaskularni poremećaji	Retko	Hipotenzija, sinkopa
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	Respiratorna depresija
	Retko	Respiratorni zastoj, pojačana bronhijalna sekrecija
	Nepoznato	Apnea
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno	Gastrointestinalni poremećaji (mučnina, povraćanje, konstipacija, dijareja), pojačano lučenje pljuvačke
	Retko	Suvoća 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, preznogavanje, tremor, gastrointestinalne tegobe, uznemirenost, agresija, poremećaj senzorne percepcije, grčevi mišića, opšta slabost, gubitak apetita, paranoidna psihoza, delirijum, epileptični napadi) ^d
Ispitivanja	Veoma retko	Povećane 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 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, 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, kardiorespiratorne depresije i apneje, što zahteva 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 može doći i do rabdomiolize 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 podići noge u krevetu i obezbediti adekvatnu nadoknadu 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 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 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 pluća da bi se izbegla veštačka ventilacija. Nije neophodno niti 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 to 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 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 malo 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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Anksiolitici; Derivati benzodiazepina

ATC šifra: N05BA01

Diazepam je lek iz grupe benzodiazepina koji ima antikonvulzivno, sedativno, hipnotičko i miorelaksantno dejstvo. Može izazvati i amneziju.

Benzodiazepini, poput diazepama, se vezuju za receptore u različitim regijama mozga i kičmene moždine. Ovo vezivanje pojačava inhibitorna dejstva gama-aminobuterne kiseline (GABA). GABA 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, uz postizanje ravnotežnih koncentracija u plazmi nakon 5-6 dana, što direktno zavisi od primenjene doze.

Distribucija:

Diazepam prolazi krvno-moždanu barijeru i visoko je liposolubiln. Zbog toga dolazi do brzog smanjenja inicijalnih efekata usled redistribucije u masno tkivo. Diazepam se u velikom obimu vezuje za proteine plazme (98-99%). Diazepam i njegovi metaboliti se takođe izlučuju u majčino mleko i prolaze placentu, pa može doći do akumuliranja kod novorođenčadi ili ploda.

Metabolizam:

Diazepam se u velikoj meri metaboliše u jetri, i pored demetildiazepama, od aktivnih metabolita nastaju i oksazepam i temazepam. Diazepam ima bifazno poluvreme eliminacije sa početnom fazom brze distribucije koju prati produženo terminalno poluvreme eliminacije u trajanju od 1-2 dana; njegovo dejstvo traje još duže zahvaljujući dugom poluvremenu eliminacije njegovog glavnog aktivnog metabolita demetildiazepama (nordiazepama), od 2-5 dana, čiji se reaktivni udeo povećava u organizmu tokom dugotrajne primene.

Poluvreme eliminacije diazepama produženo je kod novorođenčadi, kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa oboljenjem jetre ili bubrega.

Eliminacija:

Ekskretuje se putem urina, dominantno u formi njegovih metabolita, u slobodnom ili konjugovanom obliku.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nije primenljivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
skrob, kukuruzni;
povidon;
magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Bensedin, 2 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister koji se sastoji od Alu/PVC folije i tvrde PVC folije, koji sadrži 15 tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 15 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

Bensedin, 5 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister koji se sastoji od Alu/PVC folije i tvrde PVC folije, koji sadrži 10 tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

Bensedin, 10 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister koji se sastoji od Alu/PVC folije i tvrde PVC folije, koji sadrži 15 tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 15 tableta (ukupno 30 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

GALENICA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Bensedin, 2 mg, tablete: 515-01-00447-22-001

Bensedin, 5 mg, tablete: 515-01-00448-22-001

Bensedin, 10 mg, tablete: 515-01-00449-22-001

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

Datum prve dozvole:

Bensedin, 2 mg, tablete: 12.06.1979.

Bensedin, 5 mg, tablete: 12.06.1979.

Bensedin, 10 mg, tablete: 12.06.1979.

Datum poslednje obnove dozvole:

Bensedin, 2 mg, tablete: 20.01.2023.

Bensedin, 5 mg, tablete: 20.01.2023.

Bensedin, 10 mg, tablete: 20.01.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2023.