

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Diazepam HF, 2 mg, tablete



Diazepam HF, 5 mg, tablete



Diazepam HF, 10 mg, tablete

INN: diazepam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Diazepam HF, 2 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži:

diazepam 2 mg

Diazepam HF, 5 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži:

diazepam 5 mg

Diazepam HF, 10 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži:

diazepam 10 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Diazepam HF, 2 mg, tablete: okrugle, bikonveksne tablete svetlonarandžaste boje.

Diazepam HF, 5 mg, tablete: okrugle, bikonveksne tablete svetlozelene boje.

Diazepam HF, 10 mg, tablete: okrugle, bikonveksne tablete bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

1. Za kratkoročno smanjenje simptoma (samo 2-4 nedelje) kod teškog oblika anksioznosti, koja onesposobljuje 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. Premedikacija nervoznih pacijenata kod stomatoloških intervencija.
7. Premedikacija kod 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 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-kompulzivne 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: 5mg - 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 iscrpljeni pacijenti

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

Oštećena funkcija bubrega i jetre (videti odeljak 4.4)

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

Način primene

Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na diazepam, druge benzodiazepine ili na bilo koju pomoćnu supstancu u sastavu leka (videti odeljak 6.1)
- 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.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Istovremena primena sa alkoholom i/ili depresorima CNS-a

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

Rizik od istovremene upotrebe opioida

Istovremena upotreba diazepamima i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovog rizika, istovremeno propisivanje sedativa, kao što su benzodiazepini ili slični lekovi, uključujući i diazepam, sa opioidima bi trebalo da bude rezervisano za pacijente koji nemaju alternativne mogućnosti lečenja. Ukoliko je doneta odluka da se diazepam propiše istovremeno sa opioidima, treba ga dati u najmanjoj mogućoj dozi, a trajanje lečenja treba da bude što kraće (videti takođe i opšte preporuke u odeljku 4.2).

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog eventualne pojave respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, strogo je preporučeno da se pacijenti i njihovi negovatelji (gde je prikladno) obaveste o mogućim simptomima (videti odeljak 4.5).

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 4.3); 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 diazepamima.

Obustava terapije

Trajanje terapije treba da bude što je moguće kraće (videti odeljak 4.2).

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, konfuzno stanje, utrnulost i bridenje ekstremiteta, preosetljivost na svetlo, buku i fizički kontakt, psihotične reakcije uključujući halucinacije ili epileptičke 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 nesanica 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 epileptičnog 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 4.2). 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 4.8). 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).

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 4.2).

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 (videti odeljak 4.2).

Oštećenje kardiorespiratorne funkcije

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

Pomoćne supstance

Diazepam HF, 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

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

Nije preporučena istovremena upotreba sa:

- *alkoholom:*

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

- *natrijum oksibatom:*
izbegavati istovremenu upotrebu (pojačan efekat natrijum oksibata).

- *inhibitorima 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 koje mogu pojačati dejstvo ili biti pojačane dejstvom diazepamama 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 diazepamama 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 diazepamama u jetri, što smanjuje efekat diazepamama.

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).

Opioidi

Istovremena primena sedativnih lekova kao što su benzodiazepini ili slični lekovi, uključujući diazepam, sa opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnih depresivnih efekata na CNS. Doziranje i trajanje terapije treba da budu ograničeni (videti odeljak 4.4).

Pored toga, prilikom upotrebe narkotičkih opioida može doći do pojačanja euforije što može voditi povećanoj psihičkoj zavisnosti.

Drugi lekovi koji pojačavaju sedativno dejstvo diazepamama

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 hepatski metabolizam i povećava klirens diazepamama. U studiji na zdravim dobrovoljcima koji su primenjivali 600 mg ili 1,2 g rifampicina dnevno tokom 7 dana, klirens diazepamama se uvećao četiri puta. Istovremena primena sa rifampicinom značajno snižava koncentraciju diazepamama, što smanjuje njegov efekat. Potrebno je izbegavati istovremenu primenu rifampicina i diazepamama.

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 primena može odložiti resorpciju diazepama.

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 adenzinske 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 klopazin prijavljeni su teška hipotenzija, kolaps, gubitak svesti, respiratorna depresija, i respiratorni zastoj sa potencijalnim smrtnim ishodom. Stoga se ne preporučuje istovremena primena, 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 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.

4.6. 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 diazepama 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 diazepama (veće od 30 mg) neposredno pred porođaj.

Dojenje

Diazepam je detektovan u majčinom mleku. Ukoliko je moguće, primenu diazepama 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.

4.7. 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 4.8).

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

4.8. 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 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, 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	Nepoznato	Prolazni poremećaji vida: zamućen vid, duple slike, nistagmus
Poremećaji uha i labirinta	Nepoznato	Vertigo
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, 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, nesanica,

		nemir, konfuzija i pojava <i>rebound</i> fenomena). ^d
Ispitivanja	Veoma retko	Povišen nivo 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. 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

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, 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.

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 kod 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 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.

Za lečenje hipotenzije u ležećem položaju podići noge u krevetu i obezbediti adekvatnu nadoknadu 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 statusa epileptikusa 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 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 nepreduzimanja 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 i miorelaksantno dejstvo. Može izazvati i amneziju.

5.2. Farmakokinetički podaci

Diazepam se brzo i potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta; maksimalne koncentracije leka u plazmi se postižu 30-90 minuta nakon oralne primene. Diazepam prolazi krvno-moždanu barijeru i visoko je liposolubilno. 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 demetildiazepam (nordiazepam), od 2-5 dana, čiji se relativni udeo povećava u organizmu tokom dugotrajne primene.

Diazepam se u velikoj meri metaboliše u jetri, i pored demetildiazepama, od aktivnih metabolita nastaju i oksazepam i temazepam. Izlučuje se urinom, uglavnom u formi metabolita, bilo slobodnih ili u konjugovanoj formi. Diazepam se veoma snažno vezuje za proteine plazme.

Poluvreme eliminacije diazepam produženo je kod novorođenčadi, kod starijih osoba i kod pacijenata sa oboljenjem jetre ili bubrega. Pored toga što prolaze krvno-moždanu barijeru, diazepam i njegovi metaboliti prolaze i kroz placentalnu barijeru i izlučuju se u mleko dojilja.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nije primenljivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Diazepam HF, 2 mg, tablete

- Celuloza, mikrokristalna
- Laktoza, monohidrat
- Skrob, kukuruzni
- Talk
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat
- FDC Yellow No. 6 lack C.I. 15985.1 (11%).

Diazepam HF, 5 mg, tablete

- Celuloza, mikrokristalna
- Laktoza, monohidrat
- Skrob, kukuruzni
- Talk
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat
- Green Lack 8% C.I. 73015:1/47005:1
- Neelilake Quinoline Yellow Lake C.I. 47005:1.

Diazepam HF, 10 mg, tablete

- Celuloza, mikrokristalna
- Laktoza, monohidrat
- Skrob, kukuruzni
- Talk
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Diazepam HF, 2 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC-aluminijumski blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

Diazepam HF, 5 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC-aluminijumski blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

Diazepam HF, 10 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC-aluminijumski blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (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

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Diazepam HF, 2 mg, tablete: 515-01-02023-18-001

Diazepam HF, 5 mg, tablete: 515-01-02024-18-001

Diazepam HF, 10 mg, tablete: 515-01-00555-17-001

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

Datum prve dozvole:

Diazepam HF, 2 mg, tablete: 10.01.1992.

Diazepam HF, 5 mg, tablete: 10.01.1992.

Diazepam HF, 10 mg, tablete: 25.07.1995.

Datum poslednje obnove dozvole:

Diazepam HF, 2 mg, tablete: 05.02.2019.

Diazepam HF, 5 mg, tablete: 05.02.2019.

Diazepam HF, 10 mg, tablete: 29.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2019.