

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diazepam Genoptim 2 mg, tabletki

Diazepam Genoptim 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 2 mg diazepamum (*Diazepamum*).

Każda tabletką zawiera 5 mg diazepamum (*Diazepamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką produktu leczniczego Diazepam Genoptim 2 mg tabletki zawiera 168,1 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką produktu leczniczego Diazepam Genoptim 5 mg tabletki zawiera 165,1 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

Diazepam Genoptim 2 mg: biała lub prawie biała, okrągła, płaska tabletką o średnicy 8 mm z cyfrą „2” po jednej stronie i linią podziału po drugiej.

Diazepam Genoptim 5 mg: biała lub prawie biała, okrągła, płaska tabletką o średnicy 8 mm z cyfrą „5” po jednej stronie i linią podziału po drugiej.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

- Leczenie objawowe zaburzeń lękowych.
Benzodiazepiny są wskazane wyłącznie, jeśli zaburzenie ma ciężką postać, powoduje niesprawność lub jest dla chorego przyczyną skrajnego dyskomfortu.
- Leczenie objawowe alkoholowego zespołu abstynencyjnego.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 6 lat:

- Leczenie objawowe skurczów mięśni szkieletowych (wywołanych stanem zapalnym mięśni i stawów, urazem), w tym skurczów wywołanych zaburzeniami górnego neuronu ruchowego (np. porażenie mózgowe, paraplegia, a także atetozą oraz zespół uogólnionej sztywności).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować indywidualnie do choroby. Leczenie należy rozpocząć od najniższej skutecznej dawki, a następnie stopniowo zwiększać dawkę do uzyskania optymalnego efektu.

Czas trwania leczenia zaburzeń lękowych powinien być jak najkrótszy (patrz punkt 4.4). Pacjenta należy regularnie badać, aby ocenić potrzebę dalszego leczenia, zwłaszcza w przypadku ustąpienia

objawów. Zasadniczo leczenie nie może trwać dłużej niż 8 do 12 tygodni (łącznie z okresem zmniejszania dawki).

W niektórych przypadkach konieczne może być przedłużenie leczenia poza okres maksymalny; w takiej sytuacji nie należy tego robić bez ponownej oceny stanu pacjenta przez specjalistę.

Skuteczność długotrwałego leczenia (> 6 miesięcy) nie była oceniana w systematycznych badaniach klinicznych.

Produkt leczniczy należy zwykle przyjmować po południu lub wieczorem.

Dorośli

- Zaburzenia lękowe: 10 mg na dobę (2,5 mg rano i 2,5 mg w południe oraz 5 mg wieczorem).
- Alkoholowy zespół abstynencyjny: 10 mg, 3 do 4 razy przez pierwsze 24 godziny, a następnie 5 mg 3 do 4 razy na dobę, według potrzeb.
- Leczenie spastyczności: 2 mg do 10 mg, 3 do 4 razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Z powodu potencjalnych problemów z połykaniem nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Diazepam Genoptim u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dla młodszych dzieci dostępne mogą być bardziej odpowiednie postacie farmaceutyczne leku.

Produkt leczniczy wolno podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat wyłącznie na podstawie decyzji lekarza i w warunkach ścisłego nadzoru specjalisty (pediatry, neurologa, psychiatry, anestezjologa lub specjalisty intensywnej terapii), który ustali dawkę.

- Leczenie spastyczności u dzieci w wieku powyżej 6 lat i młodzieży:

Zazwyczaj stosowana dawka u:

Dzieci w wieku 6–12 lat: 5 mg, 2 razy na dobę.

Dzieci w wieku 12–18 lat: 10 mg, 2 razy na dobę.

Nie zaleca się stosowania długookresowego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie należy rozpocząć od jak najniższej dawki (2 do 2,5 mg raz lub dwa razy na dobę) i stopniowo ją zwiększać, jeśli będzie to niezbędne i dobrze tolerowane.

Na początku leczenia pacjentów tych należy regularnie badać, aby zminimalizować dawkę i(lub) częstość podawania, w celu uniknięcia przedawkowania w wyniku kumulacji leku.

Zaburzenia czynności nerek

Modyfikacja dawki nie jest zwykle konieczna. Podczas stosowania diazepam u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy jednak zachować ostrożność.

Benzodiazepin, których czynnymi metabolitami jest np. diazepam, należy unikać u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U tych pacjentów należy zmniejszyć dawkę i regularnie badać na początku leczenia, aby dostosować dawkę i(lub) częstość podawania, w celu uniknięcia przedawkowania w wyniku kumulacji leku.

Pacjenci z otyłością

W różnych badaniach wykazano, że u pacjentów otyłych, w porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała, parametry kinetyczne ulegają zmianie. Pacjenci z otyłością wymagają znacznie dłuższego leczenia niż pacjenci o prawidłowej masie ciała, zanim wystąpi maksymalny efekt działania produktu leczniczego w trakcie terapii długookresowej. Podobnie efekt terapeutyczny i działania niepożądane, w tym objawy odstawienia, u pacjentów otyłych mogą trwać dłużej po przerwaniu dłuższego leczenia (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Diazepam Genoptim jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- nadwrażliwością na diazepam lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- miastenią;
- ciężką niewydolnością oddechową;
- bezdechem sennym;
- ciężką niewydolnością wątroby (ryzyko encefalopatii).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Benzodiazepiny nie są wskazane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu chorób psychiatrycznych.

Benzodiazepin nie należy stosować w monoterapii w leczeniu depresji ani lęku związanego z depresją (ponieważ może dojść do nasilenia tendencji samobójczych).

Amnezja

Może wystąpić niepamięć następcza (patrz także punkt 4.8), nawet jeśli benzodiazepiny stosowane są w terapeutycznym zakresie dawki, chociaż efekt ten obserwuje się przede wszystkim po podaniu dużych dawek. Objawom niepamięci może towarzyszyć niewłaściwe zachowanie.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zaburzeń lękowych powinien być jak najkrótszy (patrz punkt 4.2) i nie może przekraczać 8–12 tygodni (włączając okres zmniejszania dawki). Okresu tego nie wolno przedłużać bez ponownej oceny stanu pacjenta.

Przydatne może być poinformowanie pacjenta w momencie rozpoczynania leczenia, że będzie ono ograniczone czasowo oraz szczegółowe wyjaśnienie, w jaki sposób stopniowo zmniejszana będzie dawka. Ponadto pacjent powinien wiedzieć o możliwości wystąpienia efektu z odbicia, aby zmniejszyć niepokój związany z pojawieniem się takich objawów podczas odstawiania leczenia. W przypadku stosowania benzodiazepin długo działających ważne jest ostrzeżenie pacjenta przed zmianą na benzodiazepinę krótko działającą, ponieważ mogą wystąpić objawy odstawienia.

Reakcje psychiczne i „paradoksalne”

W związku ze stosowaniem benzodiazepin donoszono o reakcjach paradoksalnych (takich jak niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, wściekłość, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie i inne behawioralne działania niepożądane). Reakcje takie częściej występują u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku. W razie ich wystąpienia, leczenie należy przerwać.

Jednoczesne stosowanie z alkoholem/produktami leczniczymi wywołującymi depresję OUN

Należy unikać jednoczesnego stosowania diazepamu z alkoholem i(lub) produktami leczniczymi wywołującymi depresję OUN. Jednoczesne stosowanie tych substancji może nasilać kliniczne efekty diazepamu, w tym ciężką sedację, klinicznie istotną depresję oddechową i(lub) krążeniową (patrz punkt 4.5 i 4.9).

Alkoholizm lub uzależnienie od leków w wywiadzie

Diazepam należy stosować wyjątkowo ostrożnie u pacjentów z alkoholizmem lub uzależnieniem od leków w wywiadzie.

Stosowania diazepamu należy unikać u pacjentów z uzależnieniem od substancji powodujących depresję OUN, w tym alkoholu, z wyjątkiem leczenia ostrych reakcji odstawiennych.

Monitorowanie pacjenta w trakcie leczenia ma zasadnicze znaczenie dla zminimalizowania dawki i(lub) częstości podawania, w celu uniknięcia przedawkowania w wyniku kumulacji leku.

W przypadku stosowania benzodiazepin długo działających ważne jest ostrzeżenie pacjenta o konieczności powstrzymania się przed zmianą na benzodiazepinę krótko działającą, ponieważ mogą wystąpić objawy odstawienia.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem z opioidami:

Jednoczesne stosowanie produktu Diazepam Genoptim z opioidami może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Z powodu tych zagrożeń przepisywanie leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, takich jak Diazepam Genoptim, z opioidami powinno ograniczać się tylko do pacjentów, u których zastosowanie alternatywnego leczenia nie jest możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu Diazepam Genoptim równocześnie z opioidami, należy stosować możliwie najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz również ogólne zalecenia dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji oddechowej oraz sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się informowanie pacjentów i ich opiekunów (jeżeli dotyczy) o możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Tolerancja

Po wielokrotnym stosowaniu przez kilka tygodni może dojść do częściowej utraty skuteczności nasennego uspokajającego działania benzodiazepin.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diazepamu u dzieci poniżej 6. miesiąca życia nie zostały ustalone. Diazepam można stosować u dzieci z zachowaniem maksymalnej ostrożności oraz wyłącznie, jeśli inne leczenie jest niedostępne.

Dzieci są bardziej wrażliwe na wpływ benzodiazepin na ośrodkowy układ nerwowy. W tej grupie pacjentów nie w pełni wykształcony szlak metaboliczny może uniemożliwić lub zahamować wytwarzanie nieaktywnych metabolitów. Czas trwania leczenia u dzieci powinien być jak najkrótszy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjentów z miastenią, którym przepisano produkt leczniczy Diazepam Genoptim, należy uważnie obserwować z powodu istniejącego osłabienia mięśni.

W związku z ryzykiem depresji oddechowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową zaleca się zastosowanie niższej dawki.

U pacjentów w podeszłym wieku i osłabionych należy zastosować zmniejszoną dawkę (patrz punkt 4.2).

W przypadku zaburzeń czynności nerek i(lub) wątroby konieczne jest zmniejszenie dawki. W trakcie leczenia długookresowego zaleca się kontrolowanie liczby krwinek i parametrów czynności wątroby. Nagłe przerwanie leczenia diazepamem u pacjentów z padaczką może doprowadzić do wystąpienia stanu padaczkowego.

Diazepam należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością serca lub niewydolnością oddechową w wywiadzie.

Uzależnienie

Leczenie benzodiazepinami może doprowadzić do uzależnienia psychicznego lub fizycznego (patrz punkt 4.8). Ryzyko to wzrasta ze wzrostem dawki i wydłużeniem czasu leczenia. Jest także wyższe u pacjentów z alkoholizmem lub uzależnieniem od leków w wywiadzie lub u chorych z ciężkimi zaburzeniami osobowości.

Okres odstawienia

Kiedy rozwinię się uzależnienie fizyczne, nagłe przerwanie leczenia spowoduje wystąpienie objawów odstawienia. Mogą do nich należeć: ból głowy, ból mięśni, silny lęk, napięcie, niepokój, splątanie i drażliwość lub agresja. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: odrealnienie, depersonalizacja, nadwrażliwość słuchowa, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, omamy lub drgawki padaczkowe.

Lęk z odbicia

Po odstawianiu leczenia może wystąpić przemijający zespół, w którym objawy, które spowodowały konieczność leczenia benzodiazepiną, wracają w nasilonej postaci. Mogą temu towarzyszyć inne reakcje, w tym zmiany nastroju, lęk lub zaburzenia snu i niepokój. Ponieważ ryzyko zespołu odstawiennego/efektu z odbicia jest wyższe po nagłym przerwaniu leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Diazepam Genoptim zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Jeśli diazepam stosowany jest razem z innymi substancjami o działaniu ośrodkowym, należy uwzględnić farmakologię tych substancji, zwłaszcza związków mogących nasilać działanie diazepamu lub których działanie może zostać nasilone przez diazepam, np. neuroleptyków, leków przeciwlękowych/uspokajających, nasennych, przeciwdepresyjnych, przeciwdrgawkowych, przeciwhistaminowych o działaniu uspokajającym, przeciwpсихотycznych, znieczulających stosowanych w znieczuleniu ogólnym oraz opioidowych leków przeciwbólowych. Jednoczesne stosowanie z tymi substancjami może nasilać działanie uspokajające i powodować depresję oddechową i krążeniową.

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Alkohol

Z powodu addycyjnego hamowania OUN i nasilenia działania uspokajającego nie należy spożywać alkoholu w trakcie leczenia diazepamem (patrz punkt 4.4).

Skojarzenie z substancjami wywołującymi depresję OUN

Buprenorfina

Leczenie skojarzone buprenorfiną z benzodiazepinami może doprowadzić do zgonu z powodu depresji oddechowej. Należy unikać takiego połączenia na wypadek niewłaściwego stosowania. Jeśli jednoczesne stosowanie jest niezbędne, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednego lub obu produktów leczniczych.

Opioidy:

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, takich jak Diazepam Genoptim, z opiodami, zwiększa ryzyko wystąpienia sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu ze względu na addytywne działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Klozapina

Mechanizm: synergia farmakodynamiczna.

Efekt: ciężkie niedociśnienie tętnicze, depresja oddechowa, utrata świadomości i potencjalnie prowadzące do zgonu zatrzymanie oddechu i/lub akcji serca. W związku z tym jednoczesne stosowanie nie jest zalecane i należy go unikać.

Opiodowe leki przeciwbólowe

Jednoczesne stosowanie z opiodowymi lekami przeciwbólowymi może zwiększać skłonność do uzależnienia psychicznego z powodu nasilenia działania euforiogenego.

Fenobarbital

Mechanizm: addycyjna inhibicja OUN.

Efekt: zwiększone ryzyko działania uspokajającego i depresji oddechowej.

Inne produkty lecznicze o działaniu ośrodkowym, np. alkaloidy opium i ich pochodne stosowane jako leki przeciwkaszlowe, barbiturany, baklofen, talidomid, pizotifen i ośrodkowo działające leki hipotensyjne mogą nasilać działanie diazepam lub też diazepam może nasilać ich działanie.

Szczególna ostrożność w trakcie jednoczesnego stosowania

Leki miorelaksacyjne (suksametonium, tubokuraryna)

Mechanizm: możliwy antagonizm farmakodynamiczny.

Efekt: zmodyfikowane nasilenie blokady nerwowo-mięśniowej.

Teofilina

Mechanizm: mechanizmem proponowanym jest kompetycyjne wiązanie teofiliny z receptorami adenozyiny w mózgu.

Efekt: przeciwdziałanie farmakodynamicznym efektom diazepam, np. zmniejszenie działania uspokajającego i wpływu na funkcje psychomotoryczne.

Interakcje farmakokinetyczne

Diazepam jest metabolizowany głównie do farmakologicznie czynnych metabolitów N-desmetyldiazepam, 3-hydroksydiazepam (temazepam) i oksazepam. W oksydacyjnych przemianach diazepam uczestniczą izoenzymy CYP2C19 i CYP3A. Wyniki badań *in vivo* przeprowadzonych z udziałem ochotników potwierdziły wyniki badań *in vitro*.

Oksazepam i temazepam są dalej sprzęgane do kwasu glukuronowego. Leki wpływające na aktywność CYP3A4 i/lub CYP2C19 mogą potencjalnie doprowadzić do zmiany farmakokinetyki diazepam.

Leki takie jak atazanawir, cymetydyna, ketokonazol, fluwoksamina, fluoksetyna, omeprazol, disulfiram, izoniazyd, propranolol, tiklopidyna i ryfampicyna hamują aktywność CYP3A i CYP2C19 i mogą nasilać działanie diazepam, nasilając i wydłużając działanie uspokajające. Leki indukujące działanie enzymów, np. ryfampicyna, ziele dziurawca i niektóre leki przeciwpadaczkowe, mogą doprowadzić do istotnego spadku stężeń diazepam w osoczu.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę diazepam

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Induktory

Karbamazepina

Mechanizm: karbamazepina jest znanym induktorem CYP3A4 i nasila metabolizm diazepam w wątrobie. Może to doprowadzić do nawet trzykrotnego wzrostu klirensu w osoczu i skrócenia okresu półtrwania diazepam.

Efekt: ograniczenie działania diazepam.

Fenobarbital

Mechanizm: fenobarbital jest znanym induktorem CYP3A4 i nasila metabolizm diazepam w wątrobie.

Efekt: ograniczenie działania diazepam.

Fenytoina

Mechanizm: fenytoina jest znanym induktorem CYP3A4 i nasila metabolizm diazepam w wątrobie.

Efekt: ograniczenie działania diazepam.

Rifamycyny (ryfampicyna)

Mechanizm: ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i istotnie nasila metabolizm diazepam w wątrobie i klirens tej substancji. W badaniu, w którym zdrowym uczestnikom podawano ryfampicynę w dawce 600 mg lub 1,2 g na dobę przez 7 dni klirens diazepam wzrósł około czterokrotnie.

Podawanie jednocześnie z ryfampicyną odpowiada za istotny spadek stężeń diazepam.

Efekt: ograniczenie działania diazepam. Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfampicyny z diazepamem.

Inhibitory

Leki przeciwwirusowe (atanazawir, rytonawir, delawirdyna, efawirenz, indynawir, nelfinawir, sakwinawir)

Mechanizm: leki przeciwwirusowe mogą hamować szlak metaboliczny CYP3A4 diazepam.

Efekt: zwiększone ryzyko działania uspokajającego i depresji oddechowej. W związku z powyższym należy unikać jednoczesnego stosowania lub zmniejszyć dawkę diazepam.

Azole (flukonazol, ketokonazol, worykonazol)

Mechanizm: wzrost stężenia benzodiazepin w osoczu w wyniku inhibicji szlaku metabolicznego CYP3A4 i(lub) CYP2C19.

Flukonazol: jednoczesne podanie z flukonazolem w dawce 400 mg pierwszego dnia i 200 mg drugiego dnia doprowadziło do 2,5-krotnego wzrostu AUC pojedynczej, doustnej dawki diazepam wynoszącej 5 mg oraz do wydłużenia okresu półtrwania z 31 do 73 godzin.

Ketokonazol: ketokonazol może nasilać działanie diazepam i zwiększać ryzyko senności.

Worykonazol: w badaniu prowadzonym z udziałem zdrowych uczestników wykazano, że podanie worykonazolu w dawce 400 mg dwa razy na dobę pierwszego dnia i 200 mg dwa razy na dobę drugiego dnia doprowadziło do 2,2-krotnego wzrostu AUC pojedynczej, doustnej dawki diazepam wynoszącej 5 mg oraz do wydłużenia okresu półtrwania z 31 do 61 godzin.

Efekt: wzrost ryzyka działań niepożądanych i toksyczności benzodiazepiny. Należy unikać jednoczesnego stosowania lub zmniejszyć dawkę diazepam.

Fluwoksamina

Mechanizm: fluwoksamina hamuje aktywność CYP3A4 i CYP2C19, co prowadzi do zahamowania oksydacyjnego metabolizmu diazepam. Podawanie jednocześnie z fluwoksaminą prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania oraz do wzrostu stężeń diazepam w osoczu (AUC) o około 190%.

Efekt: senność, spadek sprawności psychoruchowej i zaburzenia pamięci. Najlepiej jest zastosować benzodiazepiny metabolizowane na szlaku innym niż oksydacyjny.

Szczególna ostrożność w trakcie jednoczesnego stosowania

Induktory

Kortykosteroidy

Mechanizm: przewlekłe stosowanie kortykosteroidów może nasilać metabolizm diazepam z powodu indukcji izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 lub enzymów odpowiedzialnych za glukuronidację.

Efekt: ograniczenie działania diazepam.

Inhibitory

Cymetydyna

Mechanizm: cymetydyna hamuje metabolizm diazepam w wątrobie, ograniczając jego klirens i wydłużając okres półtrwania. W badaniu, w którym cymetydynę w dawce 300 mg podawano cztery razy na dobę przez 2 tygodnie, łączne stężenie diazepam i jego czynnego metabolitu, desmetylodiazepam, w osoczu wzrosło o 57%, jednakże nie zaobserwowano wpływu na czas reakcji ani wyniki innych badań ruchowych i intelektualnych.

Efekty: nasilone działanie diazepam i zwiększone ryzyko senności. Konieczne może być zmniejszenie dawki diazepam.

Disulfiram

Mechanizm: ograniczenie metabolizmu diazepam prowadzące do wydłużenia okresu półtrwania i wzrostu stężenia diazepam w osoczu. Eliminacja N-desmetylometabolitów diazepam ulega spowolnieniu, co może odpowiadać za wystąpienie wyraźnego działania uspokajającego.

Efekt: podwyższone ryzyko działania hamującego OUN, np. uspokojenie.

Esomeprazol

Mechanizm:esomeprazol hamuje szlak metaboliczny CYP2C19 diazepamu. Jednoczesne podawanie z esomeprazolem prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania oraz do wzrostu stężeń diazepamu w osoczu (AUC) o około 80%.

Efekt: nasilenie działania diazepamu. Konieczne może być zmniejszenie dawki diazepamu.

Fluoksetyna

Mechanizm: fluoksetyna hamuje metabolizm diazepamu przy udziale CYP2C19 i innych szlaków, co prowadzi do wzrostu stężeń w osoczu i spadku klirensu diazepamu.

Efekt: nasilenie działania diazepamu. W razie jednoczesnego podawania należy prowadzić ścisłą obserwację.

Sok grejpfrutowy

Mechanizm: uważa się, że sok grejpfrutowy hamuje CYP3A4 i zwiększa stężenia diazepamu w osoczu. C_{max} wzrasta 1,5 raza, a AUC – 3,2 raza.

Efekt: możliwe nasilenie działania diazepamu.

Izoniazyd

Mechanizm: izoniazyd hamuje szlak metaboliczny CYP2C19 i CYP3A4 diazepamu.

Podawanie jednocześnie z izoniazydem w dawce 90 mg dwa razy na dobę przez 3 dni doprowadziło do wydłużenia okresu półtrwania diazepamu w fazie eliminacji oraz do wzrostu stężenia diazepamu w osoczu (AUC) o 35%.

Efekt: nasilenie działania diazepamu.

Itrakonazol

Mechanizm: wzrost stężenia diazepamu w osoczu w wyniku inhibicji szlaku metabolicznego CYP3A4. W badaniu z udziałem zdrowych uczestników, którym przez 4 dni podawano itrakonazol w dawce 200 mg na dobę zaobserwowano około 15% wzrost AUC pojedynczej doustnej dawki diazepamu wynoszącej 5 mg, jednakże nie odnotowano klinicznie istotnych interakcji, co potwierdzono w testach sprawności psychoruchowej.

Efekt: możliwe nasilenie działania diazepamu.

Omeprazol

Mechanizm: omeprazol hamuje szlak metaboliczny CYP2C19 diazepamu. Omeprazol wydłuża okres półtrwania diazepamu w fazie eliminacji i podwyższa stężenia diazepamu w osoczu (AUC). Efekt ten występuje u osób z wydajnie metabolizującym izoenzymem CYP2C19, ale nie u osób z jego wolno metabolizującą odmianą, przy czym klirens diazepamu był niski.

Efekty: nasilone działanie diazepamu. Konieczne może być zmniejszenie dawki diazepamu.

Doustne środki antykoncepcyjne

Mechanizm: hamowanie oksydacyjnego metabolizmu diazepamu.

Efekt: nasilenie działania diazepamu.

Inne

Cyzapryd

Mechanizm: przyspieszenie wchłaniania diazepamu.

Efekt: tymczasowe nasilenie działania uspokajającego diazepamu podawanego drogą doustną.

Ketamina

Mechanizm: ze względu na podobieństwo procesów oksydacyjnych diazepam w sposób kompetencyjny hamuje metabolizm ketaminy.

Premedykacja diazepamem prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania ketaminy i, w następstwie, do nasilenia działania. Efekt: nasilona sedacja.

Lewodopa

Mechanizm: nieznany.

Efekt: w niewielkiej liczbie badań kazuistycznych jednoczesne stosowanie z diazepamem prowadziło do ograniczenia działania lewodopy.

Kwas walproinowy

Mechanizm: walproinian wypiera diazepam z miejsc wiązania z albuminami osocza i hamuje jego metabolizm.

Efekt: wzrost stężeń diazepamu w surowicy.

Stosowanie diazepamu jednocześnie z kwasem walproinowym nasila ryzyko psychoz.

Wpływ diazepamu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Fenytoina

Mechanizm: metabolizm fenytoiny może ulec nasileniu lub osłabieniu bądź też może pozostać niezmienny przez diazepam – wpływu nie można przewidzieć.

Efekt: wzrost lub spadek stężenia fenytoiny w surowicy. Po dodaniu lub odstawieniu diazepamu stężenia fenytoiny należy ściśle monitorować.

Doustne środki antykoncepcyjne

Mechanizm – wpływ na doustne środki antykoncepcyjne: wiadomo, że podawanie diazepamu jednocześnie z doustnymi, złożonymi środkami antykoncepcyjnymi wywołuje krwawienia międzymiesiączkowe. Mechanizm tej reakcji jest nieznan.

Wpływ na doustne środki antykoncepcyjne: krwawienia międzymiesiączkowe, nie donoszono o pogorszeniu skuteczności antykoncepcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania diazepamu w okresie ciąży u ludzi. Sugeruje się zwiększenie ryzyka wad wrodzonych związanych ze stosowaniem benzodiazepin w pierwszym trymestrze ciąży. Przegląd zgłoszonych spontanicznych zdarzeń niepożądanych nie wykazał większej częstości występowania niż ta, której można by oczekiwać w populacji nieleczzonej. Benzodiazepin nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że nie ma bezpieczniejszego alternatywnego leczenia. Przed podaniem diazepamu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży, podobnie jak w przypadku każdego innego leku, ryzyko dla płodu zostanie ocenione w stosunku do oczekiwanych korzyści terapeutycznych dla matki.

Ciągłe podawanie benzodiazepin podczas ciąży może powodować niedociśnienie tętnicze, niewydolność oddechową i hipotermię u niemowlęcia. Pojawienie się objawów odstawienia u niemowląt było sporadycznie zgłaszane w przypadku tej klasy leków.

Należy zachować ostrożność, jeśli diazepam jest stosowany podczas porodu, ponieważ pojedyncza duża dawka może powodować zaburzenia rytmu serca płodu, hipotonię, słabe ssanie, hipotermię i umiarkowaną depresję oddechową u noworodka.

Ponadto należy pamiętać, że u noworodków układ enzymatyczny uczestniczący w procesie rozkładu substancji czynnej nie jest jeszcze całkowicie wykształcony (zwłaszcza u wcześniaków).

Karmienie piersią

Diazepam nie należy stosować w okresie karmienia piersią, ponieważ przenika on do mleka ludzkiego.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie wskaźnika ciąż i zmniejszenie liczby przeżywającego potomstwa u szczurów po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących stosowania u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sedacja, amnezja oraz zaburzona sprawność ruchowa mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Okresy niewystarczającej ilości snu mogą nasilać zaburzenia czujności (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zmęczenie, senność i osłabienie mięśni. Te działania niepożądane są zwykle związane z dawką. Występują na ogół na początku leczenia i ustępują po podaniu kolejnych dawek.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Mogą także wystąpić następujące działania niepożądane.

Poniższa tabela oparta jest na doświadczeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu, a działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Pogrupowanie częstości określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| MedDRA System, Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często ($\geq 1/10$) | Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) | Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) | Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) | Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|---|---|---|---|---|--|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | | | Dyskrazja krwi, agranulocytoza |
| Zaburzenia psychiczne | | | | | | Splątanie i dezorientacja, spłylenie emocjonalne, depresja, zwiększone lub zmniejszone libido. Reakcje psychiatryczne i paradoksalne ^a , takie jak niepokój, drażliwość, agresywność, majaczenie, urojenia, wściekłość, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie i inne niepożądane skutki behawioralne |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|---|
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | | Ataksja, w tym niestabilność podczas chodzenia, dyzartria, ból głowy, drżenie, zawroty głowy, zmniejszona czujność, trudności z koncentracją, amnezja następcza ^b , senność ^c |
| Zaburzenia oka | | | | | | Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | | | | Zawroty głowy układowe |
| Zaburzenia serca | | | | | | Niewydolność serca, w tym zatrzymanie akcji serca, depresja krążeniowa, nieregularna częstość akcji serca |
| Zaburzenia naczyniowe | | | | | | Niedociśnienie tętnicze |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | | | | Depresja oddechowa, w tym zatrzymanie oddechu |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | | | Nudności, suchość w jamie ustnej, zwiększone ślinienie, zaparcia i inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | | Żółtaczką, zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | | | | Reakcje skórne (wysypka skórna, pokrzywka, świąd, wysypka rumieniowa, zespół Stevensa-Johnsona ^d , toksyczna nekroliza naskórka ^d i |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | rumień wielopostaciowy ^{d)} |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | | Oslabienie mięśni ^c |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | | | Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | | Zmęczenie |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | | | | | Upadki i związane z nimi złamania ^e |

^a W przypadku wystąpienia takich objawów należy odstawić diazepam. Częściej występują u dzieci i osób starszych.

^b Amnezja następcza może wystąpić przy stosowaniu dawek terapeutycznych, a ryzyko wzrasta przy wyższych dawkach. Objawy amnezji mogą być związane z niewłaściwym zachowaniem.

^c Reakcje te są zwykle związane z dawką. Występują głównie na początku leczenia, ale zwykle ustępują po wielokrotnym podaniu.

^d W większości przypadków ciężkich reakcji skórnych jednoczesne przyjmowanie leków u pacjentów z upośledzonym stanem ogólnym uznano za ważne czynniki zakłócające.

^e Istnieje zwiększone ryzyko upadków i związanych z nimi złamań u pacjentów przyjmujących jednocześnie środki uspokajające (w tym spożywających alkohol) oraz u pacjentów w podeszłym wieku stosujących benzodiazepiny.

Stosowanie długotrwałe (nawet w dawkach terapeutycznych) może doprowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego. Po wystąpieniu uzależnienia fizycznego nagłe przerwanie leczenia spowoduje wystąpienie objawów odstawienia (patrz punkt 4.4). Może wystąpić uzależnienie psychiczne. Opisywano także przypadki uzależnienia od benzodiazepin.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W każdym przypadku przedawkowania należy ocenić, czy nie dotyczy to wielu substancji czynnych, np. czy nie była to próba samobójcza. Objawy przedawkowania są bardziej wyraźne w obecności alkoholu lub leków wywołujących depresję ośrodkowego układu nerwowego.

Objawy

Benzodiazepiny mogą wywołać senność, ataksję, zaburzenia mowy, oczopląs. Przedawkowanie produktu leczniczego Diazepam Genoptim jest mało prawdopodobne, jeśli produkt stosowany jest w monoterapii, ale może prowadzić do arefleksji, bezdechu, niedociśnienia tętniczego, depresji oddechowo-krażeniowej i śpiączki. Jeśli wystąpi śpiączka, utrzymuje się zwykle przez kilka godzin, ale może też przedłużać się lub występować cyklicznie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Depresyjny wpływ benzodiazepin na układ oddechowy jest silniejszy u pacjentów z chorobami układu oddechowego. Benzodiazepiny nasilają działanie innych substancji o działaniu depresyjnym na OUN, w tym alkoholu.

Postępowanie

W zależności od stanu klinicznego pacjenta należy monitorować jego parametry życiowe i wdrożyć leczenie podtrzymujące. Pacjenci mogą wymagać objawowego leczenia skutków sercowo-naczyniowych, oddechowych oraz wpływu na ośrodkowy układ nerwowy. W ciągu 1–2 godzin można podać węgiel aktywny, aby ograniczyć wchłanianie we wczesnych stadiach zatrucia. Jeśli pacjent jest nieprzytomny, węgiel aktywny należy podawać po zabezpieczeniu dróg oddechowych. W razie zatrucia mieszanego można rozważyć płukanie żołądka, chociaż nie jest to postępowanie rutynowe.

Zastosowanie flumazenilu, swoistego antagonisty receptora benzodiazepinowego, można rozważyć w przypadku ciężkiej depresji ośrodkowego układu nerwowego. Flumazenil można podawać wyłącznie w warunkach ścisłego nadzoru. Z powodu krótkiego okresu półtrwania flumazenilu (około 1 godziny) zasadnicze znaczenie ma monitorowanie stanu klinicznego pacjenta. Flumazenil należy stosować z zachowaniem wyjątkowej ostrożności w przypadku zatrucia mieszanego wywołanego substancjami, które obniżają próg wystąpienia drgawek (np. trójpierscieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Anksjolityki, pochodne benzodiazepiny, kod ATC: N05BA01.

Benzodiazepiny mają działanie przeciwlękowe, nasenno-uspokajające, miorelaksacyjne i przeciwdrgawkowe. Benzodiazepiny zwiększają właściwości hamujące neurony neuroprzebieżnika, kwasu gamma-aminomasłowego (GABA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Diazepam ulega szybkiemu i całkowitemu wchłanianiu z układu pokarmowego. Maksymalne stężenia w osoczu są osiągnięte w ciągu 30–90 minut po podaniu doustnym. Wchłanianie jest opóźnione i ograniczone po podaniu w trakcie posiłku o umiarkowanej zawartości tłuszczu. W obecności pokarmu średnie opóźnienie wynosi ok. 45 minut w porównaniu do 15 minut na czczo. Dochodzi także do wydłużenia średniego czasu niezbędnego do osiągnięcia stężeń maksymalnych do około 2,5 godziny w obecności pokarmu w porównaniu do 1,25 godziny na czczo. Prowadzi to do średniego spadku wartości C_{max} na poziomie 20% oraz spadku AUC o 27% (od 15% do 50%) po podaniu w trakcie posiłku.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym dawki 5 mg diazepamowi maksymalne stężenie w surowicy na poziomie około 176 ng/mL występuje po upływie 0,5–1 godziny. Dalsza dystrybucja wiąże się ze znaczącym spadkiem stężenia w osoczu utrzymującym się przez 2–4 godziny. Diazepam i jego metabolity są w znacznym stopniu związane z białkami osocza (diazepam 98%). Diazepam i jego metabolity przenikają

barierę krew-mózg i barierę łożyskową oraz występują w mleku ludzkim w stężeniach wynoszących około jedną dziesiątą wartości obserwowanych w osoczu matki (patrz punkt 4.6). Objętość dystrybucji w fazie stacjonarnej wynosi 0,8–1,0 l/kg mc. Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 3 godziny.

Metabolizm

Diazepam jest metabolizowany głównie do farmakologicznie czynnych metabolitów N-desmetylodiazepamu, temazepamu i oksazepamu.

W oksydacyjnych przemianach diazepamu uczestniczą izoenzymy CYP3A4 i CYP2C19. Oksazepam i temazepam są dalej sprzęgane do kwasu glukuronowego.

Okres półtrwania biologicznie czynnego metabolitu, N-desmetylodiazepamu, wynosi 2–4 dni.

Eliminacja

Spadek parametrów stężenia w osoczu do czasu po podaniu doustnym jest dwufazowy – po wstępnej i intensywnej fazie dystrybucji następuje długotrwała faza eliminacji końcowej (okres półtrwania wynosi do 48 godzin). Okres półtrwania czynnego metabolitu, N-desmetylodiazepamu, w końcowej fazie eliminacji wynosi do 100 godzin. Diazepam i jego metabolity są wydalane przede wszystkim drogą nerkową, głównie w postaci sprzężonej, a około 10% substancji wydalanej jest z kałem. Klirens diazepamu wynosi 20–30 ml/min.

Szczególne grupy pacjentów

Okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony u noworodków, pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z chorobami wątroby. W przypadku niewydolności nerek okres półtrwania diazepamu nie zostaje znacząco zmieniony.

Okres półtrwania: pacjenci w podeszłym wieku: 70–100 godzin. Dzieci: wcześniaki: 40–110 godzin; noworodki urodzone w terminie: ok. 30 godzin, niemowlęta do ukończenia 1. roku życia: ok. 10 godzin, dzieci powyżej 1. roku życia: ok. 20 godzin.

Pacjenci z otyłością

W różnych badaniach wykazano, że u pacjentów otyłych, w porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała, parametry kinetyczne ulegają zmianie. W badaniu, w którym uczestnicy otrzymywali na noc diazepam w dawce 2 mg przez 30 dni kumulacja była opóźniona, a okres półtrwania skumulowanej substancji czynnej u uczestników z nadwagą uległ wydłużeniu w porównaniu do pacjentów o prawidłowej masie ciała (7,8 dnia w porównaniu do 3,1 dnia). Podobnie skumulowana ilość czynnego metabolitu, desmetylodiazepamu, uległa znaczącemu wydłużeniu. Okres półtrwania diazepamu w fazie eliminacji z osocza uległ wydłużeniu do 82 godzin u uczestników otyłych. Zmieniona farmakokinetyka w przypadku długotrwałego leczenia u pacjentów otyłych wynika prawdopodobnie z objętości dystrybucji.

Dane te wskazują, że pacjenci z otyłością wymagają znacznie dłuższego leczenia niż pacjenci o prawidłowej masie ciała zanim wystąpi maksymalny efekt działania produktu leczniczego w trakcie terapii długookresowej. Podobnie efekt terapeutyczny i działania niepożądane, w tym objawy odstawienia, mogą występować przez dłuższy czas po przerwaniu dłuższego leczenia u pacjentów otyłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne z rutynowych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksykologii po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i karcynogenezy nie wskazują na szczególne ryzyko dla ludzi.

W badaniach rozrodczości na szczurach po podaniu diazepamu, zarówno przed, jak i podczas krycia, w czasie ciąży i w okresie ssania wykazano zmniejszenie liczby ciąż oraz zmniejszenie liczby przeżywającego potomstwa.

Teratogeneza

Narażenie na diazepam zwiększało ryzyko rozszczepu wargi i podniebienia u myszy, chociaż nie zaobserwowano tego u szczurów ani królików. U szczurów zaobserwowano nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego i trwałe upośledzenie potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana kukurydziana
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Diazepam Genoptim pakowany jest w blistry Aluminium/PVC. Blistry wraz z ulotką dołączoną do opakowania znajdują się w tekturowym pudełku z nadrukowanym oznakowaniem.

Opakowanie zawiera 10, 20, 25, 28, 30, 40, 50, 56, 60 i 100 tabletek w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Diazepam Genoptim, 2 mg - pozwolenie nr 23876
Diazepam Genoptim, 5 mg - pozwolenie nr 23877

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.03.2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**