

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diazepam Genoptim, 10 mg/2 mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 5 mg diazepam.
Jedna ampułka (2 mL) zawiera 10 mg diazepam.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: kwas benzoesowy (E 210), sodu benzoesan (E 211), glikol propylenowy, alkohol benzylový, etanol 96%.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przezroczysty roztwór w kolorze od bezbarwnego do jasnożółtego z zielonkawym odcieniem.
pH roztworu wynosi od 6,2 do 6,9.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Benzodiazepiny są wskazane do stosowania tylko wtedy, gdy zaburzenie jest ciężkie, uniemożliwia lub skrajnie utrudnia funkcjonowanie pacjenta lub naraża go na silny stres.

Diazepam jest wskazany:

- w leczeniu stanów pobudzenia, lęku i napięcia psychicznego o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego;
- jako podstawowy środek uspokajający u pacjentów, u których występuje lęk lub stres; w indukcji znieczulenia i w celu uspokojenia przed zabiegami diagnostycznymi, procedurami chirurgicznymi i endoskopowymi (cewnikowanie serca) (leczenie przedoperacyjne);
- w łagodzeniu pobudzenia, paniki, drżenia i omamów (*delirium tremens*);
- w leczeniu ostrych stanów padaczkowych, ciężkich drgawek, tężca i stanów przedrzucawkowych lub rzucawki;
- w leczeniu odruchowych skurczów mięśni powodowanych miejscowym urazem (zranienie, stan zapalny); może być również stosowany do zmniejszenia spastyczności wynikającej z obrażeń rdzenia kręgowego lub neuronów wstawkowych z mięśnia nadgrzebieniowego, takich jak porażenie mózgowie, paraplegia, a także atetoza oraz zespół postępującej sztywności.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie należy ustalić dla każdego pacjenta indywidualnie.
Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, szczególnie u dzieci, osób w podeszłym wieku i osłabionych lub osób z chorobą wątroby lub z niską zawartością albuminy w surowicy.
Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz pkt. 4.4).

Dorośli

W stanach lęku o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego: zwykle stosowana dawka wynosi 2 - 10 mg domięśniowo (im.) lub dożylnie (iv.). W razie konieczności dawkę można powtórzyć po 3 - 4 godzinach.

Premedykacja: zwykle stosowana dawka wynosi od 10 - 20 mg domięśniowo jedną godzinę przed indukcją znieczulenia.

W zespole odstawienia alkoholowego (delirium tremens): 10 mg domięśniowo lub dożylnie, w razie konieczności po 3 - 4 godzinach podać kolejne 5 - 10 mg, (wg innej wytycznej: 0,1 - 2,0 mg/kg mc., dożylnie, powtarzając cyklicznie, co 8 godzin, aż do ustąpienia objawów), a następnie kontynuować leczenie lekami doustnymi.

W indukcji znieczulenia: 0,2 - 0,5 mg/kg mc. dożylnie.

Sedacja przed zabiegami: 10 - 20 mg dożylnie (dawka początkowa 5 mg, a następnie 2,5 mg i powtarzać co 30 sekund dopóki powieki nie opadną do połowy źrenic).
U pacjentów z otyłością dawka wynosi 30 mg dożylnie.

W stanach padaczkowych: 0,15 - 0,25 mg/kg mc. dożylnie, powtarzać co 10-15 minut, w razie konieczności lub podawać w ciągłym wlewie dożylnym (dawka maksymalna 3 mg/kg mc. na 24 godziny).

W tężcu: 0,1 - 0,3 mg/kg mc. dożylnie, powtarzać co 1 - 4 godziny, lub alternatywnie, podawać w ciągłym wlewie dożylnym lub za pomocą sondy żołądkowej (3 - 4 mg/kg mc. na 24 godziny).

W stanie przedrzucawkowym lub rzucawce: 10 - 20 mg dożylnie (jeśli wymagane są dodatkowe dawki, należy zwiększyć perfuzję do maksymalnie 100 mg na 24 godziny).

W skurczach mięśni: 5 - 10 mg, domięśniowo lub dożylnie, w razie konieczności powtórzyć po 3-4 godzinach.

Po ustąpieniu ostrych objawów leczenie należy kontynuować lekami doustnymi, jeśli konieczne.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy stosować zmniejszoną dawkę. Na początku terapii pacjentów tych należy regularnie monitorować, w celu zmniejszenia dawki lub częstości podawania produktu leczniczego oraz zapobieżenia przedawkowaniu leku w wyniku jego kumulacji w organizmie.
Zalecaną dawką u pacjentów w podeszłym wieku jest najmniejsza możliwa skuteczna dawka.

Pacjenci z zaburzeniami wątroby i (lub) nerek

Należy stosować zmniejszoną dawkę u pacjentów z zaburzeniami wątroby.
Zalecaną dawką u pacjentów z chorobami nerek i (lub) wątroby jest najmniejsza możliwa skuteczna dawka.

Dzieci i młodzież

Benzodiazepin nie należy podawać dzieciom bez dokładnej oceny wskazania.

Premedykacja: zwykle stosowana dawka wynosi 0,1 - 0,2 mg/kg masy ciała domięśniowo.

Sedacja przed zabiegami: zwykle stosowana dawka wynosi 0,1 - 0,2 mg/kg masy ciała dożylnie.

Sposób podawania

Podanie dożylnie, domięśniowe.

Zaleca się wykonywanie wstrzyknień domięśniowych głęboko.

Wstrzyknięcia dożylnie należy dokonać bardzo powoli (mniej więcej 0,5-1 mL na minutę) w duże żyły. Zbyt szybkie podanie może doprowadzić do bezdechu. Zaleca się, aby podczas podawania dożylnego

dostępny był zestaw do resuscytacji. Należy unikać wykonywania wstrzyknięć dotętnicznych.

Jeśli konieczna jest ciągła infuzja dożylna, zaleca się zmieszanie 2 mL diazepamu we wstrzyknięciu z nie mniej niż 500 mL roztworu do infuzji i natychmiastowe użycie końcowego roztworu (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Potwierdzona nadwrażliwość na benzodiazepiny w przeszłości
- Miastenia
- Ciężka niewydolność oddechowa
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Zespół bezdechu sennego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne stosowanie z alkoholem / innymi lekami wywołującymi depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Należy unikać jednoczesnego stosowania diazepamu z alkoholem i (lub) innymi lekami wywołującymi depresję OUN. Jednoczesne stosowanie może spotęgować efekt kliniczny diazepamu, w tym nasilić działanie sedacyjne, klinicznie istotną depresję oddechową i (lub) krążeniową (patrz punkt 4.5).

Uzależnienie pacjentów od alkoholu lub leków w przeszłości

Diazepam należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu lub byli uzależnieni od leków.

Wyjątkiem jest leczenie ostrych objawów odstawienia.

Należy zachować szczególną ostrożność, stosując diazepam we wstrzyknięciu dożylnym, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów osłabionych i u pacjentów z ograniczoną rezerwą sercową lub płucną, ze względu na możliwość wystąpienia bezdechu i (lub) zatrzymania akcji serca.

Nie wolno podawać leku do mniejszych żył. W szczególności należy bezwzględnie unikać podawania produktu dotętniczo lub pozanaczyniowo, ze względu na możliwość wystąpienia zakrzepicy żył, zapalenia żył, miejscowych podrażnień, obrzęku lub, rzadziej, zmian naczyniowych, zwłaszcza w wyniku szybkiego podania dożylnego.

U pacjentów w podeszłym wieku i osłabionych należy stosować zmniejszoną dawkę.

Należy zachować typowe środki ostrożności podczas leczenia pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby.

Tolerancja

U pacjentów leczonych diazepamem przez długi czas może rozwinąć się osłabienie odpowiedzi na działanie benzodiazepin.

Uzależnienie

Stosowanie benzodiazepin może doprowadzić do rozwoju uzależnienia psychicznego lub fizycznego (patrz punkt 4.8). Ryzyko uzależnienia wzrasta ze zwiększeniem dawki i wydłużeniem czasu trwania leczenia. Jest ono także większe u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) leków w wywiadzie.

Jeśli rozwinie się uzależnienie fizyczne, nagłe przerwanie leczenia może wywołać objawy odstawienia, takie jak: bóle głowy, bóle mięśniowe, skrajny lęk, napięcie, niepokój ruchowy, splątanie, drażliwość. W cięższych przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: utrata poczucia rzeczywistości, zaburzenia osobowości, nadwrażliwość słuchowa, drętwienie

i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i dotyk, omamy lub napady padaczkowe (patrz punkt. 4.8)

Bezsensowność i lęk z odbicia

Po zakończeniu leczenia może wystąpić przemijający zespół, w którym objawy, które spowodowały konieczność leczenia benzodiazepiną, wracają w nasilonej postaci. Mogą temu towarzyszyć inne objawy, takie jak: zmiany nastroju, lęk, zaburzenia snu i niepokój ruchowy. Ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia/efektu odbicia jest większe po nagłym przerwaniu leczenia, dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Czas trwania leczenia

Czas leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz punkt 4.2).

Leczenie nie powinno być nigdy przedłużone bez ponownej oceny stanu zdrowia pacjenta.

Na początku leczenia należy poinformować pacjenta, że czas trwania leczenia jest ograniczony i dokładnie wyjaśnić, w jaki sposób dawka będzie stopniowo zmniejszana. Pacjent powinien być świadomy możliwości wystąpienia „efektu z odbicia”, zdarzającego się podczas stopniowego zmniejszania dawki, co zminimalizuje lęk związany z tym zjawiskiem.

Niepamięć

Benzodiazepiny mogą powodować niepamięć następczą, nawet po zastosowaniu terapeutycznego zakresu dawek, chociaż efekt ten obserwuje się przede wszystkim po podaniu dużych dawek. Objawom niepamięci może towarzyszyć niewłaściwe zachowanie.

Reakcje psychiczne i paradoksalne

Podczas stosowania benzodiazepin obserwowano reakcje paradoksalne, takie jak: niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, złość, koszmary senne, omamy, psychozy, zachowanie nieadekwatne do sytuacji i inne działania niepożądane dotyczące zachowania. Gdy wystąpi którekolwiek z objawów, należy przerwać leczenie. Występowanie takich objawów jest częstsze u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

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). W sytuacjach zagrożenia całość lub część tych informacji może nie mieć zastosowania.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku należy zmniejszyć dawkę. Zaleca się również stosowanie mniejszych dawek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową ze względu na ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Benzodiazepiny są przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ze względu na ryzyko wystąpienia encefalopatii.

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

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

U pacjentów z depresją, diazepam oddziałuje jedynie na komponent lękowy, a więc nie może być stosowany w leczeniu depresji, bo jedynie będzie maskował pewne jej objawy.

U pacjentów chorych na padaczkę, leczonych przez długi czas diazepamem (lub inną benzodiazepiną) nie zaleca się stosowania flumazenilu (antagonisty benzodiazepin), ze względu na fakt, że nagłe zaprzestanie działania ochronnego agonisty benzodiazepinowego może wywołać napad padaczkowy, chociaż wymieniony antagonistą wywiera niewielki efekt przeciwdrgawkowy.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania diazepam u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy nie zostały ustalone, dlatego nie należy go stosować w tej grupie wiekowej. Może być stosowany wyłącznie, jeśli inne leczenie jest niedostępne

Czas trwania leczenia u dzieci wieku powyżej 6 miesięcy powinien być jak najkrótszy.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera do 200 mg alkoholu 12% obj. (etanolu) w każdej ampułce 2 mL co jest równoważne 100 mg/1 mL. Ilość alkoholu w 2 mL tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 5 mL piwa lub 2 mL wina. Niewielka ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Produkt leczniczy zawiera 30 mg alkoholu benzyloвого w każdej ampułce, co odpowiada 15 mg/1 mL. Alkohol benzylovery może powodować reakcje alergiczne.

Dożylne podawanie alkoholu benzyloвого noworodkom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych i śmierci (tzw. „gasping syndrome”). Minimalna ilość alkoholu benzyloвого, po której mogą wystąpić objawy toksyczności nie jest znana.

Zwiększone ryzyko związane z kumulacją u małych dzieci. Produktu leczniczego nie należy podawać noworodkom (w wieku do 4 tygodni) i nie należy go stosować dłużej niż tydzień u małych dzieci (w wieku poniżej 3 lat). Duże objętości należy podawać ostrożnie i tylko w razie konieczności, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek ze względu na ryzyko kumulacji i toksyczności (kwasica metaboliczna).

Produkt leczniczy zawiera 900 mg glikolu propylenowego w każdej ampułce, co odpowiada 450 mg/1 mL. Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol, może powodować działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa u zwierząt lub ludzi, może on przenikać do płodu i do mleka ludzkiego. W konsekwencji podawanie glikolu propylenowego pacjentce w ciąży lub karmiącej piersią należy w każdym przypadku rozważyć indywidualnie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

Produkt leczniczy zawiera 16 mg kwasu benzoowego i 196 mL sodu benzoosanu. Zwiększona bilirubinemia występująca w następstwie wypierania z albuminy może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczki u noworodków, która może rozwinąć się w żółtaczkę jąder podkorowych (złogi niesprężonej bilirubiny w tkance mózgowej).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Oksydacyjny metabolizm diazepam u, w którym pośredniczą izoenzymy cytochromu P450: CYP3A i CYP2C19, prowadzi do powstania metabolitów: N-desmetylodiazepam u, temazepam u i oksazepam u. Jak wykazano w badaniach *in vitro*, reakcja hydroksylacji przeprowadzana jest głównie przez izoformę CYP3A, podczas gdy, w reakcji N-demetylowania uczestniczą zarówno CYP2C19 jak i CYP3A.

Wyniki badań *in vivo*, przeprowadzonych z udziałem ochotników, potwierdziły wyniki badań *in vitro*. W związku z tym substancje, które wpływają na aktywność izoenzymów CYP3A i (lub) CYP2C19

mogą wpłynąć na zmianę farmakokinetyki diazepamu. Leki takie jak cymetydyna, ketokonazol, fluwoksamina, fluoksetyna i omeprazol, które są inhibitorami CYP3A i CYP2C19 mogą nasilać i wydłużać działanie uspokajające diazepamu.

Istnieją także doniesienia wykazujące, że diazepam zmienia metaboliczną eliminację fenytoiny.

Związki, które hamują aktywność określonych enzymów wątrobowych (zwłaszcza cytochromu P450), mogą zwiększać aktywność benzodiazepin. W mniejszym stopniu dotyczy to również tych benzodiazepin, które są metabolizowane wyłącznie przez koniugację.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas jednoczesnego stosowania diazepam z lekami wywołującymi depresję ośrodkowego układu nerwowego, takimi jak: leki przeciwpsychotyczne, przeciwłękowe/uspokajające, nasenne, opioidowe leki przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe, przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, leki do znieczulenia ogólnego lub alkoholem, obserwuje się nasilenie działania uspokajającego oraz wpływ na układ oddechowy oraz parametry hemodynamiczne.

W przypadku stosowania opioidowych leków przeciwbólowych może wystąpić zwiększenie uczucia euforii, co może zwiększać uzależnienie psychiczne.

Stosowanie diazepamu w połączeniu z alkoholem może nasilić działanie uspokajające i niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Należy unikać jednoczesnego stosowania diazepam z alkoholem i (lub) innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.4).

Ostrzeżenia dotyczące stosowania diazepam z innymi lekami wywołującymi depresję ośrodkowego układu nerwowego oraz z alkoholem, patrz punkt 4.9.

Istnieją dowody na to, że diazepam może zostać zaadsorbowany przez plastikowe torby do infuzji i zestawy infuzyjne, które zawierają PVC. Ta adsorpcja prowadzi do zmniejszenia stężenia diazepam o 50% lub więcej, zwłaszcza gdy przygotowana torba do infuzji jest przechowywana w ciepłe przez 24 godziny lub dłużej lub gdy stosuje się długie rurki do infuzji lub małą szybkość wlewu. **Należy unikać podawania diazepam z użyciem toreb do infuzji i zestawów do infuzji, które zawierają PVC.** Należy zachować ostrożność podczas zmieniania torebek i zestawów infuzyjnych zawierających PVC i bez PVC.

Opioidy:

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, np. benzodiazepin, lub leków pochodnych, takich jak Diazepam Genoptim z opioidami, 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).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kobiety w wieku rozrodczym podczas leczenia muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli lek jest przepisywany kobiecie w wieku rozrodczym, należy poinformować pacjentkę, aby planując ciążę bądź podejrzewając, że jest w ciąży, skontaktowała się z lekarzem w celu zaprzestania leczenia.

Stosowanie produktu leczniczego, ze szczególnych wskazań medycznych, w późnym okresie ciąży lub w dużych dawkach podczas porodu, może spowodować pojawienie się u noworodka objawów, takich jak hipotermia, niedociśnienie tętnicze i umiarkowana niewydolność oddechowa.

U niemowląt urodzonych przez matki, które stosowały benzodiazepiny przez dłuższy czas w późnym okresie ciąży, może rozwinąć się uzależnienie fizyczne oraz mogą wystąpić po urodzeniu objawy odstawienia. Konieczne jest podejmowanie szczególnych środków ostrożności przed podaniem diazepamu w trakcie porodu, ponieważ zastosowanie dużych pojedynczych dawek, może spowodować

wystąpienie u noworodka nieprawidłowości w tętnie, niedociśnienie tętnicze, osłabienie odruchu ssania, hipotermię i umiarkowaną niewydolność oddechową.

Ponadto należy pamiętać, że u noworodków układ enzymatyczny odpowiedzialny za rozkład produktu leczniczego nie jest jeszcze całkowicie wykształcony (zwłaszcza u wcześniaków).

Karmienie piersią

Diazepam przenika do mleka ludzkiego, dlatego nie należy go stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona w związku z objawami, które mogą wystąpić podczas leczenia, takimi jak: nasilenie działania sedacyjnego, amnezja, zaburzenia koncentracji i zaburzenia czynności mięśni.

W przypadku niedostatecznej ilości snu, prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń czujności może być zwiększone (patrz punkt 4.5).

Należy podkreślić, że spożywanie alkoholu nasila powyższe efekty.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane to: zmęczenie, senność i osłabienie (działania te są zwykle zależne od dawki), które zwykle pojawiają się na początku leczenia i ustępują po podaniu kolejnych dawek.

Uzależnienie

Stosowanie tego produktu leczniczego przez dłuższy czas (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do rozwoju uzależnienia fizycznego: zaprzestanie stosowania leku może spowodować wystąpienie objawów odstawienia lub efektu odbicia (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również przypadki nadużywania benzodiazepin (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg systemu MedDRA:

Zaburzenia psychiczne

Opisywano reakcje paradoksalne, takie jak niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, atak furii, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowania i inne zaburzenia zachowania związane z podawaniem benzodiazepin. Jeśli wystąpią powyższe objawy, należy przerwać leczenie. Objawy te częściej pojawiają się u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Mogą wystąpić również: dezorientacja, bierność emocjonalna, osłabienie czujności, depresja, zwiększone lub zmniejszone libido.

Zaburzenia układu nerwowego

Ataksja, dyzartria, zaburzenia wymowy (niewyraźna mowa), ból głowy, drżenia, zawroty głowy. Niepamięć następcza może wystąpić po zastosowaniu dawek terapeutycznych, a ryzyko wystąpienia tej reakcji wzrasta ze wzrostem dawki. Objawom niepamięci może towarzyszyć niewłaściwe zachowanie.

Zaburzenia oka

Podwójne widzenie, nieostre widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika

Zawroty głowy pochodzenia obwodowego.

Zaburzenia serca

Niewydolność serca, w tym zatrzymanie akcji serca.

Zaburzenia naczyniowe

Niedociśnienie tętnicze, zapaść krążeniowa.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Depresja oddechowa w tym niewydolność oddechowa.

Zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności krążeniowo-oddechowej, jeśli diazepam był podawany doodbytniczo.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności, suchość w jamie ustnej lub nadmierne wydzielanie śliny, zaparcia i inne zaburzenia żołądka i jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Żółtaczka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka skórna, pokrzywka, świąd, rumień. Większość przypadków nie była ciężka.

W większości przypadków powiązanych z ciężkimi reakcjami skórnymi (zespół Steven-Johnsona, toksyczna martwica naskórka i rumień wielopostaciowy) pacjent stosował jednocześnie inne leki i wykazywał ogólne zaburzenia stanu zdrowia, co uznano za istotne czynniki uniemożliwiające właściwą klasyfikację reakcji niepożądaney.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zakrzepica żylna, zapalenie żył, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, miejscowy obrzęk lub, rzadziej, zmiany naczyniowe, zwłaszcza po szybkim podaniu dożylnym.

Badania diagnostyczne

Podwyższone stężenia transaminaz i fosfatazy alkalicznej we krwi, nieregularne bicie serca.

Podanie domięśniowe może spowodować miejscowy ból, któremu czasem towarzyszy rumień w miejscu podania. Często w miejscu podania pacjent odczuwa ból.

Nie należy podawać leku do bardzo małych żył, a zwłaszcza należy bezwzględnie unikać podawania leku dotętniczo oraz wynaczynienia leku.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Zgłaszano przypadki upadków i złamań u pacjentów stosujących benzodiazepiny.

Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych jest większe u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują inne leki uspokajające (w tym napoje alkoholowe) oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

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,

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

Objawy

Benzodiazepiny często powodują senność, ataksję, zaburzenia wymowy i oczopląs. Przedawkowanie diazepamem rzadko zagraża życiu, jeśli produkt leczniczy był przyjmowany w monoterapii, ale może prowadzić do arefleksji (braku odruchów), bezdechu, obniżenia ciśnienia, depresji krążeniowej oraz śpiączki. Jeśli wystąpi śpiączka, utrzymuje się zwykle przez kilka godzin, ale może też trwać dłużej lub występować cyklicznie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

Depresyjne działanie benzodiazepin na układ oddechowy jest bardziej nasilone u pacjentów z chorobami układu oddechowego.

Benzodiazepiny nasilają działanie innych substancji o działaniu depresyjnym na OUN, w tym alkoholu.

Leczenie

W zależności od stanu klinicznego pacjenta należy monitorować jego parametry życiowe i wdrożyć leczenie podtrzymujące. Niektórzy pacjenci mogą wymagać objawowego leczenia skutków sercowo-naczyniowych, oddechowych lub wpływu na ośrodkowy układ nerwowy spowodowanego przedawkowaniem.

Aby zapobiec dalszemu wchłanianiu produktu leczniczego, należy zastosować odpowiednią metodę, np. leczenie węglem aktywowanym w ciągu pierwszych 1-2 godzin. W przypadku zastosowania węgla aktywowanego konieczne jest utrzymanie drożności dróg oddechowych u śpiących pacjentów. W wyjątkowych przypadkach przedawkowania spowodowanego jednoczesnym przyjęciem różnych leków można rozważyć płukanie żołądka.

W razie ciężkiej depresji ośrodkowego układu nerwowego można rozważyć podanie flumazenilu, specyficznego antagonisty receptora benzodiazepinowego. Flumazenil można podać tylko w ściśle monitorowanych warunkach. Ma bardzo krótki okres półtrwania (około godziny), dlatego pacjenci, którym podano flumazenil, powinni być monitorowani po ustąpieniu tych efektów. Flumazenil należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które obniżają próg wystąpienia drgawek (np. trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: anksjolityki, pochodne benzodiazepiny, kod ATC: N05BA01

Diazepam jest benzodiazepinowym środkiem uspokajającym o działaniu przeciwlękowym, uspakajającym, rozluźniającym mięśnie, przeciwdrgawkowym i wywołującym amnezję, który zwiększa efekt hamujący kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), najważniejszego hamującego neuroprzekaźnika w mózgu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Diazepam podany domięśniowo absorbowany jest całkowicie, aczkolwiek nie zawsze szybciej niż po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Diazepam i jego metabolity wiążą się w znacznym stopniu z białkami osocza (98%).

Diazepam i jego metabolity przenikają barierę krew/mózg, barierę łożyskową oraz są wykrywane w mLeKu ludzkim w stężeniach wynoszących około jedną dziesiątą wartości obserwowanych w osoczu matki (patrz punkt 4.6). Objętość dystrybucji diazepamem w fazie stacjonarnej wynosi 0,8–1 L/kg mc. Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 3 godziny.

Metabolizm

Diazepam jest głównie metabolizowany do farmakologicznie czynnych metabolitów:

N-desmetylodiazepamu, temazepamu i oksazepamu.
W oksydacyjnych przemianach diazepam u uczestniczą izoenzymy CYP2C19 i CYP3A.
Oksazepam i temazepam są dalej sprzęgane z kwasem glukuronowym.

Eliminacja

Spadek stężenia diazepam w osoczu ma przebieg dwufazowy, gdy podawany jest dożylnie: po wstępnej, szybkiej i intensywnej fazie dystrybucji, następuje długotrwała faza eliminacji końcowej. Okres półtrwania czynnego metabolitu N-desmetylodiazepam wynosi do 100 godzin. Diazepam i jego metabolity są wydalane przede wszystkim w moczu, głównie w postaci sprzężonej. Klirens diazepam wynosi 20–30 mL/min.

Specjalne grupy pacjentów

Okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony u noworodków, u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z chorobami wątroby. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania diazepam nie ulega znaczącym zmianom.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące płodności przeprowadzone na szczurach wykazały zmniejszenie liczby cięż i żywego potomstwa po doustnym podaniu diazepam w dawce 100 mg/kg mc./dobę.

Badania przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały teratogenicznego wpływu na potomstwo po podaniu diazepam w dawce, odpowiednio, 80–300 mg/kg mc./dobę i 20–50 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 4.6). Jednakże diazepam wykazywał działanie teratogenne u myszy w dawkach 45–50 mg/kg mc, 100 mg/kg mc i 140 mg/kg mc/dobę, a także u chomików w dawce 280 mg/kg mc.

Wyniki badań dotyczących mutagenyzy są sprzeczne. U samców myszy po podaniu diazepam w diecie zaobserwowano wzrost liczby przypadków nowotworów wątroby. W innych badaniach wykazano brak działania karcynogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas benzoowy (E 210)
Sodu benzoan (E 211)
Glikol propylenowy
Alkohol benzyłowy
Etanol (96%)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztworu diazepam do wstrzykiwań nie należy mieszać ani rozpuszczać z innymi roztworami lub lekami w strzykawce lub butelce do infuzji.

Używanie torby do infuzji lub zestawów infuzyjnych, które zawierają PVC, może spowodować zmniejszenie stężenia diazepam (patrz punkt 4.5).

6.3 Okres ważności

4 lata

Po otwarciu ampułki roztwór do wstrzykiwań należy użyć natychmiast.

Roztwór do wstrzykiwań przygotowany do podania w postaci infuzji należy użyć w ciągu 48 godzin, przechowując przez ten czas w temperaturze otoczenia około 25°C.

Niewykorzystane resztki należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać ampułkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

W razie nieprawidłowego przechowywania roztwór może ulec zmętnieniu lub nastąpi oddzielenie poszczególnych faz. W takim przypadku ampłka nie powinna być wykorzystana.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, ponieważ sposób otwierania/rekonstytucji/rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 mL ampułki z bezbarwnego szkła, z linią łamania lub punktem przełamania.

5 ampulek zapakowanych w osłonkę z PVC.

2 osłonki (10 ampulek) lub 10 osłonek (50 ampulek) (opakowanie szpitalne) umieszczone w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Jeśli konieczna jest ciągła infuzja dożylna, sugeruje się zmieszanie 2 mL diazepamu we wstrzyknięciu z nie mniej niż 500 mL 0,9% chlorku sodu we wlewie dożylnym lub 5,5% dekstrozy lub 10% dekstrozy we wlewie, a roztwory końcowe należy zużyć natychmiast. Stosowanie mniejszych objętości roztworów do infuzji może spowodować opalizację roztworu końcowego.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Ryga, LV-1057, Łotwa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24395

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 listopada 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO