

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Codez, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5 mg diazepam.

Substancja pomocnicza:

Każda tabletki diazepam 5 mg zawiera 122 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

5 mg: białe do białawych, okrągłe, o średnicy około 8,0 mm, płaskie tabletki o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem „CY” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Dorośli

- Krótkotrwałe (2-4 tygodnie) leczenie objawów stanów lękowych, które są bardzo nasilone, upośledzające lub narażające chorego na ciężki stres.
- Leczenie objawów nagłego odstawienia alkoholu.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Standardowe dawkowanie

W celu uzyskania optymalnego działania, dawkowanie należy starannie dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej skutecznej dawki właściwej dla konkretnej choroby.

W celu uzyskania dawki mniejszej niż 5 mg diazepam należy zastosować inny dostępny produkt leczniczy.

Czas trwania leczenia

Okres leczenia powinien być w miarę możliwości jak najkrótszy. Ogółem, leczenie nie powinno trwać dłużej niż 4 tygodnie, włączając w to okres stopniowego odstawiania leku. Nie należy wydłużać zalecanego okresu leczenia bez ponownej oceny stanu pacjenta.

Stan pacjenta należy ponownie ocenić po okresie maksymalnie 4 tygodni, a następnie należy przeprowadzać systematyczne badania kontrole w celu oceny konieczności kontynuacji leczenia.

- Długotrwałe stosowanie produktu leczniczego nie jest zalecane. W niektórych przypadkach konieczne może być przedłużenie maksymalnego okresu leczenia; nie powinno się to jednak odbywać bez ponownej specjalistycznej oceny stanu pacjenta.

Zmniejszanie dawki

Leczenie należy zawsze odstawiać stopniowo. U pacjentów, którzy długotrwale przyjmowali benzodiazepiny, konieczne może być zmniejszanie dawki przez dłuższy okres.

Dorośli:

Stany lękowe

- Zazwyczaj stosowana dawka: od 2 mg do 5 mg diazepamu dwa do trzech razy na dobę.
- Dawka maksymalna: W ciężkich przypadkach dawkę można zwiększać stopniowo do 30 mg diazepamu na dobę w 2 lub 4 dawkach podzielonych. Dawkę należy dostosowywać indywidualnie.

Objawy odstawienia alkoholu

- Podanie od 5 mg do 20 mg diazepamu, w razie potrzeby powtórzone jeden raz w okresie 2 do 4 godzin.

Szczególne grupy pacjentów:

Osoby należące do następujących grup pacjentów należy poddawać systematycznym badaniom kontrolnym na początku leczenia. Monitorowanie w okresie leczenia jest niezbędne do ustalenia minimalnej dawki i częstości podawania, aby zapobiec przedawkowaniu w wyniku nagromadzenia leku w organizmie; dotyczy to takich populacji jak dzieci i młodzież, pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z upośledzoną czynnością wątroby.

W celu uzyskania odpowiedniej dawki poniżej 5 mg diazepamu, należy zastosować inny produkt leczniczy.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zmieniona dystrybucja, eliminacja i klirens leku powodują wydłużenie okresu półtrwania. Z tego względu należy zmniejszyć dawkę do 50% zalecanej dawki. Stan tych pacjentów należy regularnie monitorować na początku leczenia w celu ustalenia minimalnej dawki i częstości podawania, aby zapobiec przedawkowaniu w wyniku nagromadzenia leku w organizmie.

- Dawka początkowa: od 2 mg do 2,5 mg jeden lub dwa razy na dobę. Zwiększać stopniowo, stosownie do potrzeb i w zależności od tolerancji.

Zaburzenia czynności nerek

Modyfikacja dawki zazwyczaj nie jest konieczna. Zalecane jest jednak zachowanie ostrożności podczas leczenia diazepamem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Dawkę należy zmniejszyć u osób z marskością wątroby i zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy leczyć diazepamem ze względu na ryzyko rozwoju encefalopatii wątrobowej (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Diazepam nie jest zalecany w leczeniu lęku i ostrego odstawienia alkoholu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.1), ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podawanie doustne.

4.3. Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Codez jest przeciwwskazany u pacjentów, u których występuje:

- nadwrażliwość na benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- miastenia rzekomoporaźna (*myasthenia gravis*);
- zespół bezdechu śródsewnego;

- ciężka niewydolność wątroby;
- ciężka niewydolność układu oddechowego;
- ostre zatrucie inną substancją czynną działającą na OUN (np. lekami nasennymi, przeciwbólowymi, przeciwdepresyjnymi, przeciwpsychotycznymi).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne stosowanie z alkoholem/lekami hamującymi czynność OUN

Należy unikać jednoczesnego stosowania diazepamu z alkoholem i lekami hamującymi czynność OUN. Jednoczesne stosowanie tych substancji może nasilać efekty kliniczne stosowania diazepamu, obejmujące prawdopodobnie głębokie uspokojenie polekowe, istotne klinicznie zahamowanie czynności układu oddechowego i układu krążenia (patrz punkt 4.5).

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków opioidowych

Jednoczesne stosowanie diazepamu i leków opioidowych może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Z tego względu jednoczesne przepisywanie benzodiazepin i leków opioidowych powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu benzodiazepin jednocześnie z lekami opioidowymi, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy. Pacjentów należy ściśle obserwować w kierunku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji (patrz punkt 4.5).

Nadużywanie alkoholu, leków lub narkotyków w wywiadzie chorobowym

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowaniu diazepamu przez pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem alkoholu lub leków/narkotyków.

Tolerancja

Po wielokrotnym stosowaniu leku przez kilka tygodni może nastąpić zmniejszenie skuteczności nasennego uspokajającego działania benzodiazepin.

Uzależnienie

Leczenie diazepamem może doprowadzić do uzależnienia psychicznego lub fizycznego. Ryzyko to zwiększa się proporcjonalnie do dawki i czasu trwania leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z alkoholizmem lub nadużywających leków w wywiadzie lub pacjentów z wyraźnymi zaburzeniami osobowości. Bardzo ważna jest systematyczna ocena takich pacjentów. Należy unikać rutynowego powtórnego przepisywania leków. Lek powinien być odstawiany stopniowo.

Odstawienie leczenia

W razie rozwoju uzależnienia fizycznego, nagłe zakończenie leczenia spowoduje wystąpienie objawów odstawienia. Mogą do nich należeć ból głowy, bóle mięśni, wyjątkowy lęk, napięcie, pobudzenie psychoruchowe, stan dezorientacji psychicznej i drażliwość. 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.

Bezsenna i stany lękowe z odbicia (ang. rebound)

Po odstawieniu leczenia może wystąpić przemijający zespół, gdy objawy, które spowodowały konieczność leczenia benzodiazepiną, wracają w nasilonej postaci. Mogą temu towarzyszyć inne reakcje, w tym zmiany nastroju, lęk lub zaburzenia snu i pobudzenie psychoruchowe. Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia/z odbicia jest większe w przypadku nagłego zakończenia leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Nagłe przerwanie leczenia diazepamem u chorych na padaczkę lub u osób z napadami padaczkowymi w wywiadzie może spowodować wystąpienie drgawek lub stanu padaczkowego. Drgawki mogą również wystąpić po nagłym odstawieniu leczenia u osób nadużywających alkoholu, narkotyków lub leków.

Leczenie powinno być odstawiane stopniowo, aby zmniejszyć do minimum ryzyko wystąpienia objawów odstawienia.

Pacjentów stosujących benzodiazepiny o długim czasie działania należy ostrzec przed zmianą na benzodiazepiny krótkodziałające, ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawienia.

Amnezja

Niepamięć następcza może wystąpić, nawet jeżeli benzodiazepiny są stosowane w terapeutycznym zakresie dawek, chociaż efekt ten obserwuje się przede wszystkim po podawaniu dużych dawek. Ten stan występuje najczęściej kilka godzin po zażyciu produktu leczniczego. Dlatego też, aby zmniejszyć ryzyko jego wystąpienia, pacjent powinien mieć zapewniony nieprzerwany sen przez 7-8 godzin po przyjęciu leku (patrz również punkt 4.8). Efekt niepamięci może wiązać się z niewłaściwym zachowaniem.

Reakcje psychiczne i „paradoksalne”

W związku ze stosowaniem benzodiazepin zgłaszano występowanie reakcji paradoksalnych (takich jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, napady złości, koszmary sennie, omamy, psychozy, nietypowe zachowanie i inne behawioralne działania niepożądane). Reakcje takie częściej występują u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku. W razie ich wystąpienia, leczenie należy przerwać.

Szczególne populacje pacjentów

Benzodiazepiny nie należy podawać dzieciom bez starannej oceny potrzeby leczenia; czas trwania leczenia powinien być skrócony do minimum.

U pacjentów w podeszłym wieku i osłabionych należy zastosować zmniejszoną dawkę (patrz punkt 4.2). Ze względu na działanie zwiotczające mięśnie, u pacjentów w podeszłym wieku istnieje ryzyko upadków i następnych złamań biodra.

W związku z ryzykiem depresji oddechowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową zaleca się stosowanie mniejszej dawki.

Stosowanie benzodiazepin nie jest wskazane w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, gdyż mogą one wywołać encefalopatię. U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby konieczne może być zmniejszenie dawkowania.

W leczeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy przestrzegać typowych środków ostrożności. U chorych z niewydolnością nerek okres półtrwania diazepamu nie jest istotnie klinicznie zmieniony, dlatego modyfikacja dawki zazwyczaj nie jest konieczna.

Nie zaleca się stosowania benzodiazepin w leczeniu pierwszego rzutu zaburzeń psychiatrycznych.

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

Pacjenci z tendencjami samobójczymi nie powinni mieć dostępu do dużych ilości diazepamu ze względu na ryzyko przedawkowania.

Produkt leczniczy Codez 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 produktami leczniczymi 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 diazepam lub których działanie może zostać nasilone przez diazepam, np. neuroleptyków, leków przeciwlękowych/uspokajających, nasennych, przeciwdepresyjnych, przeciwdrgawkowych,

przeciwhistaminowych o działaniu uspokajającym, przeciwpsychotycznych, 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 opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do szybszego uzależnienia psychicznego ze względu na nasilenie efektu euforii.

Leki, których równoczesne stosowanie nie jest zalecane

Alkohol

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

Leki opioidowe

Jednoczesne stosowanie benzodiazepin i leków opioidowych zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowy efekt depresyjny na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Fenobarbital

Mechanizm: addycyjna inhibicja OUN.

Efekt: zwiększone ryzyko działania uspokajającego i depresji oddechowej.

Klozapina

Mechanizm: synergia farmakodynamiczna.

Efekt: ciężkie niedociśnienie, 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.

Leki, których równoczesne stosowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Teofilina

Mechanizm: kompetycyjne wiązanie teofiliny z receptorami adenozyiny w mózgu.

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

Leki zwiotczające mięśnie (suksametonium, tubokuraryna)

Mechanizm: możliwy antagonizm farmakodynamiczny.

Efekt: zmodyfikowane nasilenie blokady nerwowo-mięśniowej.

Interakcje farmakokinetyczne

Diazepam jest głównie metabolizowany do czynnych farmakologicznie metabolitów: N-desmetylodiazepamu, temazepamu i oksazepamu. W oksydacyjnych przemianach diazepamu uczestniczą izoenzymy CYP3A4 i CYP2C19. Oksazepam i temazepam są następnie sprzęgane z kwasem glukuronowym. Inhibitory izoenzymów CYP3A4 i/lub CYP2C19 mogą zwiększać stężenie diazepamu, natomiast leki aktywujące te enzymy, takie jak ryfampicyna, ziele dziurawca i niektóre leki przeciwpadaczkowe, mogą powodować istotny spadek stężenia diazepamu w osoczu.

Leki, których równoczesne stosowanie nie jest zalecane

Induktory

Pochodne ryfamycyny (ryfampicyna)

Mechanizm: ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4, który istotnie zwiększa metabolizm i klirens wątrobowy diazepamu. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano 600 mg lub 1,2 g ryfampycyny na dobę przez 7 dni, klirens diazepamu był zwiększony około czterokrotnie. Jednoczesne podawanie ryfampycyny powoduje istotne obniżenie stężenia diazepamu.

Efekt: osłabienie działania diazepamu. Należy unikać jednoczesnego stosowania diazepamu z ryfampicyną.

Karbamazepina

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

Efekt: ograniczenie działania diazepam.

Fenytoina

Mechanizm - wpływ na diazepam: fenytoina jest znanym induktorem CYP3A4, który nasila metabolizm diazepam w wątrobie.

Mechanizm - wpływ na fenytoinę: metabolizm fenytoiny może w nieprzewidywalny sposób ulec nasileniu lub osłabieniu bądź może pozostać niezmieniony w wyniku jednoczesnego stosowania diazepam.

Wpływ na diazepam: ograniczenie działania diazepam.

Wpływ na fenytoinę: zwiększone lub zmniejszone stężenie fenytoiny w surowicy. W momencie włączania lub odstawiania diazepam, należy starannie monitorować stężenie fenytoiny.

Fenobarbital

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

Efekt: ograniczenie działania diazepam.

Inhibitory

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

Mechanizm: leki przeciwwirusowe mogą hamować szlak metaboliczny CYP3A4 diazepam.

Efekt: zwiększone ryzyko działania uspokajającego i depresji oddechowej. Z tego względu, należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków.

Azole (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, worykonazol)

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

Flukonazol: jednoczesne podanie z 400 mg flukonazolu 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.

Worykonazol: w badaniu z udziałem zdrowych ochotników 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 tych leków lub zmniejszyć dawkę diazepam.

Fluwoksamina

Mechanizm: fluwoksamina hamuje zarówno CYP3A4, jak i CYP2C19, co prowadzi do zahamowania metabolizmu oksydacyjnego diazepam. Podawanie jednocześnie z fluwoksaminą prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania oraz do wzrostu stężenia 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.

Leki, których równoczesne stosowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności

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

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

Omeprazol

Mechanizm: omeprazol hamuje szlak metaboliczny CYP2C19 diazepam. Omeprazol wydłuża okres półtrwania diazepam w fazie eliminacji i podwyższa jego stężenie w osoczu (AUC) o około 30-120%. Efekt ten występuje u osób z wydajnie metabolizującym izoenzymem CYP2C19, ale nie u osób z jego wolno metabolizującą odmianą, przy czym klirens diazepam jest niski.

Efekt: nasilone działanie diazepam. Konieczne może być zmniejszenie dawki diazepam.

Esomeprazol

Mechanizm: esomeprazol hamuje szlak metaboliczny CYP2C19 diazepam. Podawanie jednocześnie z esomeprazolem prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania i wzrost stężenia diazepam w osoczu (AUC) o około 80%.

Efekt: nasilone działanie diazepam. Konieczne może być zmniejszenie dawki diazepam.

Izoniazyd

Mechanizm: izoniazyd hamuje szlak metaboliczny CYP2C19 i CYP3A4 diazepam. Podawanie jednocześnie z izoniazidem w dawce 90 mg dwa razy na dobę przez 3 dni doprowadziło do wydłużenia okresu półtrwania diazepam w fazie eliminacji i wzrostu stężenia diazepam w osoczu (AUC) o 35%.

Efekt: nasilone działanie diazepam.

Itrakonazol

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

Efekt: możliwe nasilenie działania diazepam.

Fluoksetyna

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

Efekt: nasilenie działania diazepam. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków należy prowadzić ścisłą obserwację.

Disulfiram

Mechanizm: ograniczenie metabolizmu diazepam prowadzące do wydłużenia okresu półtrwania i wzrostu stężenia diazepam w osoczu. Eliminacja N-desmetylometabolitów diazepam ulega spowolnieniu, co może powodować nasilone działanie uspokajające.

Efekt: zwiększone ryzyko działania hamującego OUN, np. uspokojenia.

Doustne środki antykoncepcyjne

Mechanizm - wpływ na diazepam: hamowanie metabolizmu oksydacyjnego diazepam.

Mechanizm - wpływ na doustne środki antykoncepcyjne: potwierdzono, że jednoczesne podawanie diazepam i złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wywołuje krwawienia międzymiesiączkowe. Mechanizm leżący u podłoża tej reakcji jest nieznan.

Wpływ na diazepam: nasilenie działania diazepam.

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

Sok grejpfrutowy

Mechanizm: uważa się, że sok grejpfrutowy hamuje CYP3A4 i zwiększa stężenie diazepam w osoczu. Wartość C_{max} wzrasta 1,5-krotnie, a AUC - 3,2-krotnie.

Efekt: możliwe nasilenie działania diazepam.

Inne

Cyzapryd

Mechanizm: przyspieszenie wchłaniania diazepam.

Efekt: tymczasowe nasilenie działania uspokajającego diazepam podawanego drogą doustną.

Lewodopa

Mechanizm: nieznany.

Efekt: jednoczesne stosowanie diazepam powodowało osłabienie działania lewodopy u małego odsetka pacjentów.

Kwas walproinowy

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

Efekt: wzrost stężeń diazepam w surowicy.

Ketamina

Mechanizm: ze względu na podobieństwo procesów oksydacyjnych diazepam hamuje kompetycyjnie metabolizm ketaminy. Premedykacja diazepamem prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania ketaminy, a w efekcie - do nasilenia jej działania.

Efekt: Nasilona sedacja.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobieta, która planuje ciążę lub podejrzewa, że zaszła w ciążę, powinna skonsultować się ze swoim lekarzem w celu zakończenia leczenia.

Ciąża

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

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania diazepam u kobiet w okresie ciąży.

Ryzyko wad wrodzonych u ludzi po podawaniu benzodiazepin w dawkach terapeutycznych we wczesnym okresie ciąży wydaje się małe, jednak niektóre badania epidemiologiczne wykazały zwiększone ryzyko rozszczepu podniebienia. Zgłaszano przypadki wad wrodzonych i opóźnienia rozwoju umysłowego u dzieci narażonych w okresie prenatalnym na przedawkowanie lub zatrucie benzodiazepinami.

Kiedy z przyczyn medycznych niezbędne jest leczenie diazepamem w ostatnim trymestrze ciąży lub w dużych dawkach w okresie okołoporodowym, z uwagi na jego działanie farmakologiczne należy spodziewać się u noworodka wystąpienia objawów, takich jak: hipotermia, hipotonia („zespół wiotkiego dziecka”), nieregularna częstość akcji serca, zaburzenia ssania i depresja oddechowa. Ponadto u noworodków urodzonych przez matki, które regularnie przyjmowały benzodiazepiny w ostatniej fazie ciąży, może rozwinąć się uzależnienie fizyczne oraz istnieje ryzyko wystąpienia objawów odstawienia po porodzie.

Diazepam należy stosować u kobiet w ciąży wyłącznie z uzasadnionych wskazań, w najmniejszej możliwej dawce i przez minimalny okres.

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały zmniejszony wskaźnik ciąży i zmniejszoną liczbę żywych urodzeń u szczurów, którym podawano duże dawki leku. Brak danych dotyczących stosowania u ludzi.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Diazepam wywiera znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest to na ogół spowodowane osłabieniem funkcji motorycznych, drżeniem, sennością, amnezją, pogorszeniem koncentracji i zmęczeniem (patrz punkt 4.8).

To działanie obserwuje się natychmiast po rozpoczęciu leczenia i może ono utrzymywać się przez kilka dni po odstawieniu leku, ze względu na długi okres półtrwania diazepam.

4.8. Działania niepożądane

Senność, odrętwienie emocjonalne, ograniczona zdolność koncentracji, splątanie, uczucie zmęczenia, ból głowy, zawroty głowy, osłabienie siły mięśniowej, ataksja lub podwójne widzenie występują głównie na początku terapii i ustępują zazwyczaj po podaniu kolejnych dawek.

U pacjentów w podeszłym wieku przyjmujących duże dawki mogą występować stany dezorientacji.

U pacjentów w podeszłym wieku stosujących benzodiazepiny istnieje również zwiększone ryzyko upadków i złamań.

Zgłaszano przypadki zwiększonego wytwarzania śliny i wydzieliny oskrzelowej, szczególnie u dzieci.

Amnezja

Amnezja następcza może wystąpić podczas stosowania dawek terapeutycznych, a ryzyko jej wystąpienia zwiększa się w przypadku podawania większych dawek. Efekt niepamięci może wiązać się z nietypowym zachowaniem (patrz punkt 4.4).

Uzależnienie

Długotrwałe stosowanie (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do rozwoju fizycznego i psychicznego uzależnienia: przerwanie terapii może spowodować wystąpienie zespołu odstawienia lub efektu odbicia (patrz punkt 4.4). Zgłaszano też przypadki nadużywania benzodiazepin.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest opisana w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko Bardzo rzadko	Nieprawidłowy skład krwi Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia psychiczne	Często	Splątanie (stan dezorientacji)
	Rzadko	Reakcje psychiczne i paradoksalne, takie jak ekscytacja, niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, napady złości, omamy, psychozy, utrata pamięci, koszmary senne, nieadekwatne zachowanie i inne behawioralne działania niepożądane ¹ Zubożenie emocjonalne, obniżona zdolność koncentracji i depresja ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność
	Często	Ataksja, zaburzenia funkcji motorycznych,

		drżenie
	Niezbyt często	Amnezja (niepamięć) następca ³ Trudności z koncentracją, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, ból głowy, niewyraźna mowa
	Rzadko	Utrata przytomności, bezsenność, dyzartria (upośledzenie wymowy)
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Odwracalne zaburzenia widzenia: niewyraźne widzenie, diplopia (podwójne widzenie), oczopląs
Zaburzenia serca	Rzadko	Bradykardia, niewydolność serca, w tym zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Niedociśnienie, omdlenia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Depresja oddechowa
	Rzadko	Zatrzymanie oddechu, zwiększone wytwarzanie wydzieliny oskrzelowej
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Zaburzenia ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia, biegunka), zwiększone wydzielanie śliny
	Rzadko	Suchość w jamie ustnej, zwiększenie łaknienia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczką, zmiany parametrów czynności wątroby (wzrost aktywności ALT, AST, fosfatazy zasadowej)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Skórne reakcje alergiczne (świąd, rumień, wysypka)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Miastenia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Rzadko	Ginekomastia, impotencja, zwiększenie lub obniżenie libido
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, objawy odstawienia (lęk, panika, kołatanie serca, nadmierna potliwość, drżenie, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, drażliwość, agresja, zaburzenia percepcji zmysłowej, skurcze mięśni, ogólne złe samopoczucie, utrata apetytu, psychoza paranoidalna, majaczenie i napady padaczkowe) ⁴
Badania diagnostyczne	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności transaminaz

¹ Potwierdzono występowanie tych objawów podczas stosowania benzodiazepin lub leków podobnych do benzodiazepin. Reakcje te mogą mieć nasilony przebieg. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych powikłań jest większe w przypadku dzieci i osób w podeszłym wieku. W razie wystąpienia takich objawów należy zakończyć leczenie diazepamem (patrz punkt 4.4).

² Istniejąca wcześniej depresja może się ujawnić w trakcie stosowania benzodiazepin.

³ Może wystąpić podczas stosowania dawek terapeutycznych, a ryzyko wystąpienia zwiększa się w przypadku podawania większych dawek. Efekt amnestyczny może wiązać się z nieadekwatnym zachowaniem (patrz punkt 4.4).

⁴ Prawdopodobieństwo wystąpienia i nasilenie objawów odstawienia zależą od czasu trwania leczenia, dawki i stopnia uzależnienia.

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

e-mail: ndl@urpl.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 mogą być bardziej nasilone po spożyciu alkoholu lub zastosowaniu leków wywołujących depresję ośrodkowego układu nerwowego.

Objawy

Objawy niewielkiego przedawkowania obejmują senność, splątanie (stan dezorientacji) i letarg. W poważniejszych przypadkach objawy mogą obejmować ataksję, dyzartrię, niedociśnienie i hipotonię. Ostre przedawkowanie może prowadzić do ośrodkowej depresji oddechowej i krążeniowej (sinica, utrata przytomności prowadząca do niewydolności oddechowej, zatrzymanie akcji serca) i śpiączki. Konieczne jest przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej opieki medycznej. W fazie rekonwalescencji po przedawkowaniu zgłaszano przypadki silnego pobudzenia.

Leczenie

Po przedawkowaniu podawanych doustnie benzodiazepin można rozważyć wywołanie wymiotów (w ciągu 1 godziny), jeżeli pacjent jest przytomny, lub płukanie żołądka po zabezpieczeniu dróg oddechowych, jeżeli pacjent jest nieprzytomny. Można podać aktywny węgiel w celu zmniejszenia wchłaniania leku na wczesnym etapie zatrucia. Dalsze leczenie ma charakter objawowy i wspomagający. Należy zwrócić szczególną uwagę na czynność układu oddechowego i sercowo-naczyniowego podczas leczenia pacjentów na oddziałach intensywnej opieki.

Można rozważyć zastosowanie flumazenilu, swoistego antagonisty receptora benzodiazepinowego, w celu całkowitego lub częściowego odwrócenia uspokajającego działania benzodiazepin. Flumazenil należy podawać wyłącznie w warunkach ścisłego nadzoru lekarskiego. Ze względu na krótki okres półtrwania flumazenilu objawy zatrucia benzodiazepiną mogą powrócić po krótkim czasie. Dlatego zasadnicze znaczenie ma monitorowanie stanu klinicznego pacjenta. Leczenie flumazenilem może być przydatne w niektórych grupach pacjentów, szczególnie aby zapobiec konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji. Dotyczy to na przykład pacjentów z chorobą układu oddechowego lub obciążonych ryzykiem niewydolności oddechowej, jak również pacjentów w podeszłym wieku i dzieci.

Flumazenil może być stosowany pomocniczo w odpowiednio prowadzonym postępowaniu leczniczym po przedawkowaniu benzodiazepin i nie należy go traktować jako substytutu takiego leczenia.

Należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko wystąpienia objawów odstawienia i drgawek, szczególnie w razie długotrwałego stosowania benzodiazepin oraz zatrucia mieszanego lekami obniżającymi próg drgawkowy (np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Diazepam jest agonistą, który wiąże się swoiście z receptorami benzodiazepinowymi w mózgu, nasilając prawidłowe przesyłanie substancji sygnałowej GABA. GABA hamuje przesyłanie ważnej substancji sygnałowej, co prowadzi do zahamowania czynności neuronów. Działanie zwiotczające mięśnie jest zależne od synaptycznych odruchów rdzeniowych.

Działanie farmakodynamiczne

Diazepam jest anksjolitykiem, którego działanie polega na łagodzeniu objawów stanu lękowego, takich jak pobudzenie, niepokój ruchowy i napięcie. Diazepam wykazuje również działanie uspokajające i zwiotczające mięśnie oraz właściwości amnestyczne.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Diazepam jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie w osoczu po podaniu doustnym zostaje osiągnięte w ciągu 30 - 90 minut. Wchłanianie jest opóźnione i zmniejszone po podaniu leku z posiłkiem o średniej zawartości tłuszczu. Średni czas opóźnienia wchłaniania po podaniu leku z posiłkiem wynosi około 45 minut w porównaniu z 15-minutowym czasem wchłaniania po przyjęciu leku na czczo. Obserwuje się również wydłużenie średniego czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia do około 2,5 godziny po spożyciu posiłku wobec 1,25 godziny w przypadku przyjęcia leku na czczo. Powoduje to średni spadek o 20% wartości C_{max} oraz zmniejszenie wartości AUC o 27% (zakres od 15% do 50%) w przypadku podania leku z posiłkiem.

Dystrybucja

Diazepam i jego metabolity wiążą się w wysokim stopniu z białkami osocza (diazepam w 98%). Diazepam i jego metabolity przenikają przez barierę krew-mózg i barierę łożyska, jak również do pokarmu kobiecego w stężeniach około dziesięciokrotnie mniejszych niż stężenia osoczowe u matki (patrz punkt 4.6). Pozorna objętość dystrybucji wynosi od 1 do 2 l/kg.

Metabolizm

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

W oksydacyjnych przemianach diazepamu uczestniczą izoenzymy CYP3A4 i CYP2C19. Oksazepam i temazepam ulegają następnie sprzężaniu z kwasem glukuronowym.

Okres półtrwania dla aktywnego biologicznie metabolitu - N-desmetylodiazepamu wynosi od 2 do 4 dni.

Eliminacja

Po podaniu doustnym krzywa zależności stężenia w osoczu od czasu jest dwufazowa, z początkową szybką i ekstensywną fazą dystrybucji, po której następuje przedłużona faza eliminacji końcowej (okres półtrwania do 48 godzin). Okres półtrwania w fazie eliminacji aktywnego metabolitu - N-desmetylodiazepamu - wynosi do 100 godzin. Diazepam i jego metabolity są wydalone głównie z moczem, głównie w postaci sprzężonej, a około 10% jest wydalone z kałem. Klirens diazepamu wynosi 20-30 ml/min.

Farmakokinetyka w określonych sytuacjach klinicznych

Okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony u noworodków, u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobą wątroby. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania diazepamu nie jest istotnie klinicznie zmieniony.

U pacjentów w podeszłym wieku okres półtrwania jest w przybliżeniu dwukrotnie dłuższy w porównaniu z wartościami szacowanymi u młodszych pacjentów.

Pacjenci z nadwagą

W różnych badaniach wykazano, że kinetyka leku zmienia się u pacjentów z nadwagą w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. W badaniu, w którym uczestnicy otrzymywali 2 mg diazepamu na noc przez 30 dni, akumulacja była opóźniona, a okres półtrwania skumulowanej ilości diazepamu

u otyłych uczestników badania był wydłużony w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała (7,8 dnia w porównaniu z 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 z nadwagą wynika prawdopodobnie z objętości dystrybucji.

Dane te wskazują, że pacjenci z otyłością wymagają istotnie dłuższego leczenia w porównaniu z pacjentami o prawidłowej masie ciała zanim wystąpi maksymalny efekt działania leku podczas długotrwałego leczenia. 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, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Zaburzenia płodności

Badania na szczurach dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały zmniejszenie liczby ciąż i przeżywalności potomstwa po podaniu doustnym diazepamu przed zapłodnieniem, ciążą i laktacją oraz w trakcie zapłodnienia, ciąży i laktacji.

Teratogenność

Ekspozycja na diazepam w pierwszym trymestrze ciąży powoduje zwiększone ryzyko rozszczepu wargi i podniebienia (myszy), wad OUN i trwałych zaburzeń sprawności u potomstwa (szczury).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Talk
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVdC-aluminium i butelki HDPE z nakrętkami PP zabezpieczającymi przed niepożądanym otwarciem przez dzieci.

Wielkość opakowań:

Blistry PVC/PVdC-aluminium

10, 20, 25, 28, 30, 40, 50, 60, 90 lub 100 tabletek

Butelki HDPE

30 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7

02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25424

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

17.06.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO