

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NEORELIUM, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 5 mg diazepamum (*Diazepamum*)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: glikol propylenowy (E 1520), etanol 96%, alkohol benzyłowy, kwas benzoesowy (E 210), benzoesan sodu (E 211)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór klarowny, bezbarwny do żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne krótkotrwałe leczenie objawowe:

- stanów silnego pobudzenia psychotycznego i lęku;
- w ostrym zespole abstynencji alkoholowej (*delirium tremens*);
- tężca i stanów spastycznych o różnej etiologii;
- stanów padaczkowych, stanów drgawkowych w przebiegu zatruc oraz drgawek gorączkowych;
- w premedykacji - przygotowanie do zabiegów chirurgicznych i uciążliwych badań diagnostycznych np. w endoskopii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania leczenia należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie.

Dorośli

W stanach silnego pobudzenia psychotycznego i lęku, występujących w zespołach psychoorganicznych i psychozach: 5 do 10 mg domięśniowo lub dożylnie. Dawkę należy powtórzyć po 4 godzinach.

W ostrym zespole abstynencji alkoholowej: początkowo 10 mg, domięśniowo lub dożylnie, a następnie 5 do 10 mg po 3 do 4 godzinach.

W ostrych stanach spastycznych mięśni: 5 do 10 mg, domięśniowo lub dożylnie. Dawkę można powtórzyć po 4 godzinach.

W tężcu: 0,1 do 0,3 mg/kg mc. co 4 godziny, we wstrzyknięciach dożylnych lub w dawce 3 do 10 mg/kg mc. we wlewie dożylnym co 24 godziny. Ilość dawek zależy od odpowiedzi pacjenta na lek.

W stanach padaczkowych, podczas drgawek w przebiegu zatrucia oraz drgawek gorączkowych: 0,15 do 0,25 mg/kg mc. (zwykle 10 do 20 mg) we wstrzyknięciach dożylnych lub domięśniowo. Jeśli jest to konieczne, dawkę można powtórzyć po 30 - 60 minutach. Po opanowaniu ataków w celu zapobiegania powtórным atakom diazepam można podać we wlewie dożylnym w dawce maksymalnej 3 mg/kg mc. na dobę.

W premedykacji: 0,1 do 0,2 mg/kg mc.

Dzieci

W stanach padaczkowych, podczas drgawek w przebiegu zatrucia, podczas drgawek gorączkowych: 0,2 do 0,3 mg/kg mc. dożylnie lub domięśniowo lub 1 mg na każdy rok życia. Jeśli po 5 minutach nie nastąpi poprawa dawkę można powtórzyć.

Z uwagi na zawartość alkoholu benzylowego produktu nie powinno się podawać wcześniakom i noworodkom (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej wrażliwi na leki działające na ośrodkowy układ nerwowy. Stosowane dawki nie powinny przekraczać połowy dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku.

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od stopnia niewydolności chorego narządu.

Czas leczenia

Czas leczenia diazepamem należy ograniczyć do minimum.

Sposób podawania

Wstrzyknięcia domięśniowe

Roztwór produktu Neorelium należy wstrzykiwać głęboko, w duże grupy mięśni (lek wchłania się stosunkowo powoli).

Wstrzyknięcia dożylnie

Roztwór produktu Neorelium należy podawać powoli (maksymalnie 1 ml na minutę) w duże żyły podłokciowe.

Infuzja dożylna

Przygotowany roztwór produktu Neorelium należy podawać powoli.

Zbyt szybkie dożylnie podanie leku może spowodować zahamowanie czynności oddechowej i spadek ciśnienia tętniczego.

Przygotowanie roztworów, patrz punkt 6.6.

Z wyjątkiem stanów nagłych, podczas podawania dożylnego leku powinna zawsze być obecna druga osoba; zawsze powinien być też dostępny zestaw do resuscytacji. Zaleca się, by pacjenci pozostawali pod nadzorem lekarza, co najmniej godzinę od podania leku. W domu pacjentowi powinna zawsze towarzyszyć odpowiedzialna osoba dorosła. Należy poinformować pacjenta o zakazie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych przez 24 godziny po podaniu leku.

Zazwyczaj nie należy rozcieńczać produktu. Wyjątek stanowi podawanie produktu w powolnym wlewie dożylnym w dużej objętości 0,9% roztworu chlorku sodu lub glukozy w leczeniu tężca i stanu padaczkowego. Nie należy rozcieńczać więcej niż 40 mg (8 ml roztworu) w 500 ml roztworu do wlewu. Roztwór należy przygotować bezpośrednio przed podaniem i zużyć w ciągu 6 godzin.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na pochodne benzodiazepin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność oddechowa, niezależnie od przyczyny
Zespół bezdechu sennego
Ciężka niewydolność wątroby
Myasthenia gravis
Fobie i natręctwa
Przewlekłe psychozy

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne informacje dotyczące efektów obserwowanych po leczeniu benzodiazepinami i innymi lekami działającymi podobnie do benzodiazepin, które należy brać pod uwagę przepisując diazepam.

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem opioidów

Jednoczesne stosowanie diazepam i opioidów może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na takie ryzyko jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak diazepam lub inne benzodiazepiny, lub leki o podobnym działaniu, z opioidami powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu diazepam jednocześnie z opioidami, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz także ogólne zalecenie dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych, depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów (w stosownych przypadkach) o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Tolerancja

Regularne stosowanie przez kilka tygodni może prowadzić do zmniejszenia skuteczności uspakajającego działania benzodiazepin.

Uzależnienie

Długookresowe stosowanie benzodiazepin może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia i jest większe u pacjentów uzależnionych od alkoholu lub leków w wywiadzie lub u pacjentów z zaburzeniami osobowości.

Bardzo ważne jest regularne monitorowanie takich pacjentów, unikanie rutynowego powtórnego przepisywania leków, oraz stopniowe zmniejszanie dawki.

Objawy odstawienia

W przypadku rozwinięcia się uzależnienia, nagłe odstawienie produktu leczniczego powoduje pojawienie się objawów odstawienia, takich jak: bóle głowy, bóle mięśniowe, zwiększony niepokój, napięcie, podniecenie, splątanie, zaburzenia snu, drażliwość. W cięższych przypadkach mogą pojawić się następujące objawy: utrata poczucia rzeczywistości, zaburzenia osobowości, nadwrażliwość na dźwięk, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas, dotyk, omamy, drgawki padaczkowe.

Zjawisko „z odbicia” i niepokój

Podczas odstawiania diazepam przejściowo może pojawić się zjawisko „z odbicia” – nasilenie objawów, które były przyczyną zastosowania benzodiazepin. Mogą temu towarzyszyć inne objawy takie jak zmiany nastroju, niepokój, zaburzenia snu i bezsenność. Zjawisko to jest związane z nagłym odstawieniem produktu leczniczego, dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu.

Należy poinformować pacjenta na początku leczenia, że leczenie trwa krótko i wyjaśnić konieczność stopniowego zmniejszania dawki. Ważne jest, aby pacjent był świadomy możliwości pojawienia się efektu „z odbicia”, aby zmniejszyć niepokój związany z pojawieniem się takich objawów podczas odstawiania leczenia.

W przypadku benzodiazepin o krótkim czasie działania, efekt odstawienia może się pojawić w przerwie między dawkami zwłaszcza wtedy, gdy dawka jest duża. W przypadku benzodiazepin o długim czasie działania należy ostrzec pacjenta przed zmianą na leki krótko działające ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkt 4.8).

Niepamięć następca

Diazepam, tak jak inne benzodiazepiny, może wywołać niepamięć następca, która może pojawić się po zastosowaniu dawek terapeutycznych, a ryzyko jej pojawienia jest większe przy wyższych dawkach. Objawom niepamięci może towarzyszyć zachowanie nieadekwatne do sytuacji. Niepamięć następca występuje najczęściej po kilku godzinach od przyjęcia produktu leczniczego i dlatego, aby zmniejszyć ryzyko związane z jej wystąpieniem, pacjent powinien mieć zapewniony 7-8 godzinny nieprzerwany sen (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne i paradoksalne

Podczas stosowania benzodiazepin obserwowano reakcje, takie jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, złość, wściekłość, urojenia, koszmary senne, halucynacje, psychozy, zaburzenia osobowości i inne niepożądane skutki dotyczące zachowania. Jeśli pojawi się którykolwiek z powyższych objawów należy przerwać leczenie. Prawdopodobieństwo pojawienia się takich objawów jest większe u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

Specyficzne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku i osłabieni powinni otrzymywać mniejszą dawkę (patrz punkt 4.2) ze względu na możliwość nasilenia się działań niepożądanych, głównie zaburzeń orientacji i koordynacji ruchowej (upadki, urazy).

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością oddechową powinni również otrzymywać mniejszą dawkę ze względu na możliwość wystąpienia depresji oddechowej.

Stosowanie benzodiazepin nie jest wskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby w związku z ryzykiem wystąpienia encefalopatii.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy podjąć typowe środki ostrożności. Okres półtrwania diazepam u tych osób nie ulega zmianie, zatem dostosowanie dawki nie jest wymagane u takich pacjentów.

Benzodiazepiny nie są wskazane w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych.

Benzodiazepin nie należy stosować w monoterapii depresji lub lęku związanego z depresją. Monoterapia tymi lekami może nasilić tendencje samobójcze.

Diazepam należy ostrożnie podawać pacjentom z porfirią, miastenią, uzależnieniem od alkoholu, miażdżycą.

Diazepam należy ostrożnie wstrzykiwać pacjentom, u których spadek ciśnienia krwi może prowadzić do powikłań sercowo-naczyniowych lub mózgowych.

Produkt Neorelium zawiera glikol propylenowy (E 1520) 455 mg/ml. W zakresie zalecanych dawek diazepam od 0,1 do 10 mg/kg mc. na dobę zawartość glikolu propylenowego wynosi odpowiednio od 54,6 mg do 910 mg/kg mc. na dobę.

Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków oraz działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa, może on przenikać do płodu i do mleka matki. Dlatego też podanie glikolu propylenowego pacjentce w ciąży należy rozważyć w każdym przypadku 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.

Podczas stosowania dużych dawek lub przedłużonego stosowania glikolu propylenowego zgłaszano różne działania niepożądane, takie jak: hiperosmolarność, kwasicę mleczanową, zaburzenia czynności nerek (ostrą martwicę kanalików nerkowych, ostrą niewydolność nerek, kardiotosycyzm (zaburzenia rytmu serca, hipotensja), zaburzenia dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (depresja, śpiączka, drgawki), depresję oddechową, duszność, zaburzenia czynności wątroby, reakcje hemolityczne (hemoliza w naczyniach krwionośnych), hemoglobinurię lub niewydolność wielonarządową.

Dlatego dawki większe niż 500 mg/kg mc. na dobę można podawać dzieciom w wieku poniżej 5 lat po indywidualnym rozważeniu każdego przypadku.

Działania niepożądane są zwykle odwracalne po zaprzestaniu stosowania glikolu propylenowego. W bardzo ciężkich przypadkach może być konieczna hemodializa.

Konieczna jest kontrola lekarska.

Produkt Neorelium zawiera 12,5% v/v etanolu (tj. 100 mg/ml). Należy o tym pamiętać podając lek dzieciom lub kobietom w ciąży lub karmiącym piersią oraz pacjentom z grupy ryzyka tj. z niewydolnością wątroby, padaczką lub z chorobą alkoholową.

Produkt Neorelium zawiera alkohol benzylowy 15,5 mg/ml.

Dożylnie podawanie alkoholu benzylowego noworodkom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych i śmierci (tzw. "gaspings syndrome"). Minimalna ilość alkoholu benzylowego, przy której mogą wystąpić objawy toksyczności jest nieznana.

Zwiększone ryzyko u małych dzieci z powodu kumulacji.

Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Produkt Neorelium zawiera kwas benzoesowy (E 210) 1 mg/ml oraz benzoesan sodu (E 211) 49 mg/ml. Zwiększona bilirubinemia występująca w następstwie wypierania z albuminy może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczki u noworodków, która może rozwinąć się w żółtaczkę jąder podkorowych mózgu (złogi niesprężonej bilirubiny w tkance mózgowej).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących pozajelitowo leki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego w skojarzeniu z dożylnie podawanym diazepamem, może wystąpić zahamowanie oddychania i krążenia. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci w podeszłym wieku.

Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm utleniania diazepamu zachodzi przy udziale izoenzymów CYP3A oraz CYP2C19. Leki wpływające na aktywność tych cytochromów mogą modyfikować działanie diazepamu.

Cymetydyna, ketokonazol, fluwoksamina, fluoksetyna, omeprazol, które są inhibitorami CYP3A i CYP2C19 mogą prowadzić do zwiększonego i przedłużonego działania uspakajającego. Badania wykazały, że diazepam wpływa na metaboliczną eliminację fenytoiny.

Interakcje farmakodynamiczne

Opioidy

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak diazepam lub inne benzodiazepiny, lub leki o podobnym działaniu do benzodiazepin, z opioidami, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu dodatkowego, sumującego się depresyjnego działania na OUN. Dawka i czas ich jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Nasilenie działania uspokajającego, wpływu na układ oddechowy oraz parametry hemodynamiczne obserwuje się przy jednoczesnym stosowaniu benzodiazepin z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak: leki antypsychotyczne, leki przeciwłękowe/uspokajające, przeciwdepresyjne, nasenne, przeciwpadaczkowe, narkotyczne leki przeciwbólowe, znieczulające, przeciwhistaminowe, leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, alkohol. Pacjenci przyjmujący diazepam nie powinni pić alkoholu (patrz punkt 4.4).

Diazepam wchodzi w interakcje z lewodopą (powodując osłabienie jej działania).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie leku u kobiet w ciąży, zwłaszcza w I i w III trymestrze, jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, gdy jego zastosowanie u matki jest bezwzględnie konieczne, a stosowanie bezpieczniejszego odpowiednika jest niemożliwe lub przeciwwskazane. Stosowanie diazepamu w ostatnim trymestrze ciąży lub okresie okołoporodowym może spowodować u noworodka obniżenie temperatury ciała, ciśnienia, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia oddychania u płodu i noworodka oraz osłabienie odruchu ssania.

U dzieci matek przyjmujących przewlekłe benzodiazepiny w późnym okresie ciąży rozwija się uzależnienie fizyczne oraz istnieje ryzyko pojawienia się objawów zespołu odstawiennego po urodzeniu.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, by zgłosiły się do lekarza w razie planowania zajścia w ciążę lub podejrzenia o ciążę.

Karmienie piersią

W trakcie terapii diazepamem nie należy karmić piersią. Jeżeli zachodzi konieczność podania leku matce karmiącej piersią, należy odstawić dziecko od piersi.

Płodność

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie oraz dane epidemiologiczne wskazują na teratogeny wpływ diazepamu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenta należy poinformować, że podczas leczenia diazepamem zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być ograniczona z powodu możliwości wystąpienia senności, niepamięci, zaburzeń czujności i dlatego podczas terapii nie powinno się prowadzić samochodu ani obsługiwać maszyn. Jeśli czas trwania snu jest niewystarczający, prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzonej czujności może być zwiększone.

4.8 Działania niepożądane

Ilość i nasilenie działań niepożądanych zależy od indywidualnej wrażliwości pacjenta oraz dawki - z reguły mają łagodny charakter i ustępują po odstawieniu leku.

Częstość działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu produktu leczniczego określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$),

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: zaburzenia w składzie morfologicznym krwi

Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia układu immunologicznego

bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: alergiczne reakcje skórne (wysypki, świąd, pokrzywka)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: brak apetytu

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: reakcje paradoksalne - niepokój psychoruchowy, bezsenność, zwiększona pobudliwość i agresywność, drżenie mięśniowe, drgawki.

Reakcje paradoksalne najczęściej występują po spożyciu alkoholu, u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami psychicznymi.

Częstość nieznana: uzależnienie psychiczne i fizyczne może rozwinąć się podczas leczenia diazepamem w dawkach terapeutycznych. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać zespół odstawienia.

Pacjenci nadużywający alkoholu lub leków są bardziej podatni na rozwinięcie uzależnienia.

Podczas leczenia diazepamem może ujawnić się wcześniej istniejąca, niezdiagnozowana depresja.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, stany splątania i dezorientacji, ataksja. Działania te występują najczęściej na początku leczenia, u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4) i z reguły ustępują w czasie trwania dalszej kuracji. W przypadku nasilenia tych reakcji odpowiednie zmniejszenie dawki zwykle zmniejsza nasilenie i częstość ich występowania. Niekiedy, tak jak i po innych benzodiazepinach, zwłaszcza po dużych dawkach może pojawić się dyzartria z mową zamazaną i nieprawidłowym wymawianiem, zaburzenia pamięci, zaburzenia libido.

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: zaburzenia widzenia (niewyraźne, podwójne widzenie)

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: bradykardia, ból w klatce piersiowej

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, dolegliwości żołądkowe, uczucie suchości w jamie ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferazy, zaburzenia czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczki

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: drżenie mięśni, zwiótnienie mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: zaburzenia miesiączkowania

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: ogólne osłabienie, omdlenia

Po szybkim podaniu dożylnym obserwowano zahamowanie krążenia i oddechu. Utrzymywanie pacjenta w pozycji leżącej przez cały czas trwania wstrzyknięcia lub infuzji dożylnej i przestrzeganie zalecanej szybkości podawania diazepamowi prawie całkowicie eliminuje tego typu powikłania (patrz punkt 4.3. i 6.6.). Niekiedy w miejscu podania może dojść do zapalenia żyły.

Podczas podań domięśniowych często pojawia się ból, a niekiedy rumień w miejscu podania.

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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Po przedawkowaniu benzodiazepin zwykle mogą wystąpić: senność, niezdolność do ruchów, upośledzenie wymowy i oczopląs.

Przedawkowanie diazepamowi rzadko zagraża życiu, jeśli produkt leczniczy przyjęto jako jedyny, ale może prowadzić do osłabienia odruchów, bezdechu, obniżenia ciśnienia, depresji krążeniowej i oddechowej oraz śpiączki. Jeśli wystąpi śpiączka, zwykle trwa kilka godzin, zdarza się jednak, że trwa dłużej i powtarza się, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

Działanie depresyjne na układ oddechowy jest bardziej nasilone u pacjentów z chorobami układu oddechowego.

Postępowanie

Należy monitorować parametry życiowe pacjenta i wprowadzać środki wspomagające, których wymaga stan kliniczny pacjenta. W razie konieczności, w przypadku pojawienia się objawów niewydolności oddechowo-krążeniowej należy zastosować leczenie objawowe.

Dalszemu wchłanianiu się produktu leczniczego można zapobiec przez podanie w ciągu 1-2 godzin węgla aktywowanego. Śpiącym pacjentom, którym podano węgiel, należy zapewnić drożność dróg oddechowych.

W przypadku ciężkiej depresji OUN należy rozważyć podanie antagonisty benzodiazepin, flumazenilu, ale tylko w ściśle monitorowanych warunkach. Flumazenil ma krótki okres półtrwania (około 1 godziny) i dlatego pacjenci, którym podano flumazenil wymagają monitorowania po zakończeniu jego działania. Flumazenil należy stosować z dużą ostrożnością w przypadku jednoczesnego podawania leków obniżających próg drgawkowy (np. trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych). W celu zapoznania się z dalszymi zaleceniami dotyczącymi prawidłowego stosowania flumazenilu, należy zapoznać się z materiałami dotyczącymi tego leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne:

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, anksjolityki, pochodne benzodiazepiny.

Kod ATC N 05 BA 01

Diazepam należy do grupy pochodnych 1,4-benzodiazepiny. Działa hamująco na wiele struktur ośrodkowego układu nerwowego (mózg, mózdzek, układ limbiczny, podwzgórze, rdzeń kręgowy).

Mechanizm działania diazepam jest w dużym stopniu związany z kwasem gamma-aminomasłowym (GABA) oraz kompleksem receptorowym, w skład, którego wchodzi kanał chlorkowy, receptor GABA-A i receptor benzodiazepinowy. Diazepam stymuluje wiązanie GABA z receptorem GABA-A i zwiększa biologiczny efekt działania GABA (pośrednika w działaniu diazepam). Aktywacja receptora GABA-A prowadzi do nasilenia wnikania jonów Cl^- do neuronu i jego hiperpolaryzację, a w efekcie do zahamowania czynności komórki nerwowej.

Diazepam charakteryzuje się silnymi właściwościami przeciwlękowymi, uspokajającymi, przeciwdrgawkowymi. Działa również nasennie i zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po dożylnym podaniu diazepam w dawce 5 mg/ml maksymalne stężenie we krwi występuje po 5 minutach i wynosi około 150-400 ng/ml. Uzyskiwane stężenia diazepam we krwi po podaniu domięśniowym są zwykle niższe w porównaniu do podania dożylnego.

Dystrybucja

Diazepam wiąże się z białkami krwi w 95-99%. Objętość dystrybucji wynosi około 0,95-2 l/kg i jej wartość zależy od wieku pacjenta.

Diazepam wykazuje duże powinowactwo do tkanki tłuszczowej. Przenika przez barierę krew/płyn mózgowo-rdzeniowy, barierę łożyska i do mleka matki.

Metabolizm

Diazepam jest metabolizowany w wątrobie. W wyniku tego procesu powstają aktywne metabolity: N-dezmetylodiazepam (nordiazepam), temazepam, oksazepam, które następnie ulegają sprzężaniu z kwasem glukuronowym.

Eliminacja

Okres półtrwania dla diazepam wynosi od około 24 do 48 godzin.

Diazepam i jego metabolity są wydalone głównie z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Doustna dawka LD_{50} diazepam wynosi 720 mg/kg mc. dla myszy i 1240 mg/kg mc. dla szczurów.

Badania dotyczące wpływu diazepam na rozmnażanie zostały przeprowadzone na szczurach, którym podawano lek w doustnej dawce wynoszącej 1, 10, 80 i 100 mg/kg mc. na dobę. U szczurów otrzymujących diazepam w dawce 100 mg/kg mc. na dobę stwierdzono zmniejszenie płodności samic i większy odsetek śmiertelności potomstwa w okresie laktacji. Po zastosowaniu dawek poniżej 100 mg/kg mc. na dobę nie zaobserwowano zwiększonej śmiertelności potomstwa.

Diazepam podawany doustnie w dawkach 1, 10 i 80 mg/kg mc. na dobę nie wykazywał działania teratogenne na płód. Natomiast po zastosowaniu diazepam w dawce 100 mg/kg mc. stwierdzono w kilku przypadkach u potomstwa wady wrodzone układu szkieletowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy (E 1520)

Etanol 96%
Alkohol benzylowy
Sodu benzoesan (E 211)
Kwas benzoesowy (E 210)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Neorelium nie należy mieszać z innymi lekami w roztworze do infuzji lub w jednej strzykawce.

6.3 Okres ważności

Roztwór w ampułce przed otwarciem

3 lata

Roztwór po otwarciu ampułki

Roztwór należy przygotować bezpośrednio przed podaniem i zużyć w ciągu 6 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki ze szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku.
50 ampulek po 10 mg diazepamu w 2 ml roztworu (5 mg/ml).

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Sposób podawania

Wstrzyknięcia domięśniowe

Zawartość ampułki wstrzykiwać powoli, głęboko, w duże grupy mięśni (lek wchłania się stosunkowo powoli).

Wstrzyknięcia dożylna

Zawartość ampułki wstrzykiwać powoli z szybkością 0,5-1 ml (2,5 – 5 mg) na minutę.

Zbyt szybkie dożylna podanie leku grozi zahamowaniem oddechu i spadkiem ciśnienia tętniczego.

Infuzja dożylna

Zazwyczaj nie należy rozcieńczać produktu. Wyjątek stanowi podawanie produktu w powolnym wlewie dożylnym w dużej objętości 0,9% roztworu chlorku sodu lub glukozy w leczeniu tęcza i stanu padaczkowego.

Zawartość ampułki (10 mg/2 ml) rozcieńczyć w co najmniej 50 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy. Nie należy rozcieńczać więcej niż 40 mg (8 ml roztworu – 4 ampułki) w 500 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

Roztwór należy przygotować bezpośrednio przed podaniem i zużyć w ciągu 6 godzin.

Do przygotowania roztworów należy używać szklanych butelek.

Ponad 50% diazepamu z roztworu może ulec adsorpcji na ściankach plastikowych pojemników z roztworem do wlewu. Adsorpcja na plastikowych rurkach zestawu do wlewu może powodować

początkowe znaczne zmniejszenie stężenia podawanego diazepam, które następnie powoli zwiększa się w ciągu kilku godzin. Szybkość wlewu należy często dostosowywać do aktualnego stanu pacjenta.

Niekiedy podczas rozcieńczania leku może powstać zmętnienie, znikające po kilku minutach. Jeśli zmętnienie nie zniknie, leku nie należy podawać.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1665

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.1993 r.
Data ostatniego przedłużenia: 12.11.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO