

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Δ DIAZEPAM HF

2 mg
5 mg
10 mg
tableta
diazepam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži:
diazepam 2 mg

1 tableta sadrži:
diazepam 5 mg

1 tableta sadrži:
diazepam 10 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Diazepam HF 2 mg tablete (okrugle, bikonveksne tablete svijetlo-narandžaste boje).
Diazepam HF 5 mg tablete (okrugle, bikonveksne tablete svijetlo-zelene boje).
Diazepam HF 10 mg tablete (okrugle, bikonveksne tablete bijele boje).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

- Kratkotrajno ublažavanje (2-4 sedmice) teške anksioznosti, onesposobljavajući ili podvrgavajući osobu neprihvatljivom bolu, koja se javlja samostalno ili praćena insomnijom ili kratkotrajnom psihosomatskom, organskom ili psihotičnom bolesti
- Cerebralna paraliza
- Spazam mišića
- Dodatak liječenju kod određenih tipova epilepsije (npr. mioklonus)
- Simptomatsko liječenje akutnog apstinencijskog alkoholnog sindroma
- Peroralna premedikacija za nervozne stomatološke pacijente
- Premedikaciju prije operativnog zahvata

Djeca

- Kontrolisanje napetosti i razdražljivosti uzrokovane cerebralnom spastičnom u određenim slučajevima
- Dodatak liječenju spazma mišića uzrokovanim tetanusom
- Peroralna premedikacija (vidjeti poglavlje 4.4).

4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene

Kao anksiolitik, potrebno je primjeniti najmanju efektivnu dozu; režimi doziranja ne bi trebali biti duži od 4 sedmice i liječenje je potrebno postepeno prekinuti. Pacijenti koji primaju benzodiazepine duže vrijeme, period povlačenja lijeka traje duže. Dugotrajna hronična primjena nije preporučljiva.

Odrasli

- Kod anksioznih stanja, opsesivno-kompulsivne neuroze, i ostalih psihijatrijskih poremećaja: 5 mg - 30 mg dnevno u podijeljenim dozama.
- Kod insomnije povezane sa anksioznošću: 5 mg - 15 mg pred spavanje.
- Kod cerebralne paralize: 5 mg - 60 mg dnevno u podijeljenim dozama.
- Kod spastičnosti gornjeg motornog neurona: 5 mg - 60 mg dnevno u podijeljenim dozama.
- Kod mišićnog spazma različite etiologije, fibrozitis, cervikalna spondiloza: 5 mg - 15 mg dnevno u podijeljenim dozama.

- Kao dodatak kod liječenja nekih tipova epilepsije: 2 mg - 60 mg dnevno u podijeljenim dozama.
- Kod apstinencijalnog alkoholnog sindroma: 5 mg - 20 mg, doza se može ponoviti nakon 2 do 4 sata ukoliko je potrebno.
- Premedikacija kod stomatoloških pacijenata: 5 mg veće prije termina liječenja, 5 mg ujutro poslije buđenja i 5 mg dva sata prije zakazanog termina.
- Kod peroralne premedikacije prije operativnog zahvata: 5 mg - 20 mg.

Djeca

- Alternativna primjena diazepama u pedijatrijske svrhe uz odgovarajuće doze, manje od 5 mg.
- Kod spastične djece sa minimalnim oštećenjem mozga: 5 mg - 40 mg u podijeljenim dozama.
- Kod peroralne premedikacije prije operativnog zahvata (vidjeti poglavlje 4.4): 2 mg - 10 mg.

Stariji i iscrpljeni pacijenti

- Doze diazepama bi trebale biti upola manje od gore navedenih doza za odrasle.

Oštećena funkcija bubrega i jetre (vidjeti poglavlje 4.4):

Primjena diazepama kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre može dovesti do kome, zbog toga je potrebno davati smanjene doze lijeka ili uzeti u obzir alternativni lijek. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega potrebno je davati smanjene doze lijeka.

Način administracije

Peroralna primjena

4.3. Kontraindikacije

Lijek diazepam je kontraindikovano kod pacijenata koji:

- Imaju poznatu preosjetljivost na benzodiazepine ili na ostale sastojke preparata
- Imaju fobije ili opsesivna stanja; hronična psihoza, hiperkineza (mogu se javiti paradoksalne reakcije)
- Imaju tešku respiratornu insuficijenciju; respiratornu depresiju, akutnu ili hroničnu tešku respiratornu insuficijenciju (ventilatorne smetnje se mogu pogoršati)
- Imaju mijasteniju gravis (stanje se može pogoršati)
- Imaju sindrom apnee u spavanju (stanje se može pogoršati)
- Imaju tešku insuficijenciju jetre (eliminacija poluživota diazepama može biti produžena)
- Imaju akutnu porfiriju
- Imaju depresiju ili kod pacijenata sa anksioznošću praćenu depresijom, diazepam se ne bi smio primjenjivati kao monoterapija, jer može dovesti do suicidalnih tendencija
- Planiraju trudnoću
- Su trudni (ukoliko nema čvrstih razloga - vidjeti poglavlje 4.6).

Pacijenti sa rijetkim nasljednim problemima netolerancije na galaktozu, deficijencije laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne bi smjeli uzimati lijek Diazepam.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

- Istovremenu primjenu diazepama sa alkoholom i/ili CNS depresivima treba izbjegavati. Takva istovremena primjena ima tendenciju da poveća klinička dejstva diazepama uključujući tešku omamljenost, klinički relevantnu respiratornu i/ili kardiovaskularnu depresiju (vidjeti poglavlje 4.5).
- *Trajanje liječenja* - Trajanje liječenja bi trebalo biti što je kraće moguće zavisno od indikacija. Pacijent mora biti pregledan poslije perioda ne dužeg od 4 sedmice i nakon toga redovan pregled da bi se utvrdio nastavak liječenja, posebno ukoliko pacijent više nema simptoma. Generalno, liječenje ne smije trajati duže od 8 do 12 sedmica, uključujući i proces povlačenja. Produženje liječenja van ovih okvira ne bi se smio dogoditi bez ponovljene evaluacije i kliničke slike. Bilo bi korisno reći pacijentu kad je liječenje počelo i da će trajati određeno vrijeme i objasniti precizno kako će se doze lijeka vremenom smanjivati. I takođe je važno da pacijent mora biti svjestan da postoji mogućnost povratnog fenomena, i na taj način smanjiti anksioznosti zbog takvih simptoma ukoliko bi se javili dok traje povlačenje diazepama. U određenim indikacijama, pri primjeni benzodiazepina sa kratkim dejstvom, apstinencijalni sindrom se može razviti unutar doznog intervala, naročito pri primjeni visokih doza.
- Ukoliko se primjenjuju benzodiazepini dugog dejstva, važno je istaći da ih ne treba zamjenjivati sa benzodiazepinima kratkog dejstva, zbog mogućnosti razvoja apstinencijalnog sindroma.
- *Zavisnost i povlačenje* - Apstinencijalni simptomi se javljaju nakon normalnih terapijskih doza benzodiazepamina korištenih kratak period vremena. Primjena benzodiazepina može dovesti do fizičke i psihičke zavisnosti. Faktori rizika od razvoja zavisnosti povećavaju se sa dozom lijeka, trajanjem terapije, i kod pacijenata sa istorijom

zavisnosti od alkohola i zloupotrebe droga ili kod pacijenata sa evidentiranim poremećajima ličnosti. Preporučuje se redovno praćenje ovih pacijenata i izbjegavanje ponavljanih terapijskih kura, a prekid terapije mora biti postepen.

Kada se razviju simptomi fizičke zavisnosti, nagli prekid terapije može dovesti do pojave apstinencijskih simptoma (vidjeti poglavlje 4.8 Neželjena dejstva). Oni mogu da budu: glavobolja, bol u mišićima, ekstremna anksioznost, napetost, uznemirenost, konfuznost i razdražljivost. U težim slučajevima se mogu javiti i simptomi kao što su: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzije, utrnulost i bockanje u ekstremitetima, povećana osjetljivost na svjetlosne, zvučne i taktilne draži, halucinacije i epileptički napadi.

Ponavljajuća nesanica i anksioznost - prolazni sindrom gdje simptomi koji vode liječenju diazepamom mogu se ponovno javiti u pojačanom obimu prilikom povlačenja lijeka iz terapije. Mogu biti praćeni drugim reakcijama kao što su promjene raspoloženja, anksioznost, poremećaji spavanja i uznemirenost. Rizik za pojavu ovog fenomena se povećava pri naglom prekidu terapije; zato se preporučuje da se doza lijeka postepeno smanjuje.

Naglim prekidom primjene benzodiazepina mogu se javiti konvulzije, posebno treba voditi računa kod pacijenata sa epilepsijom, ostalih pacijenata koji imaju istoriju napada ili su zavisnici o alkoholu i drogama.

- *Tolerancija* - Granice tolerancije kod nekih pacijenata sa organskim cerebralnim promjenama (posebno arterosklerozom) ili kardio-respiratornom insuficijencijom mogu biti veoma velike; mora se voditi računa o prilagođavanju doziranja lijeka kod takvih pacijenata. Izvjestan gubitak efikasnosti u postizanju hipnotičkog dejstva benzodiazepina se može razviti poslije njihove ponavljane primjene u periodu od nekoliko sedmica.
- Alkohol je potrebno izbjegavati za vrijeme liječenja diazepamom (može dovesti do CNS depresije).
- Amnezija - diazepam može inducirati anterogradnu amneziju. Ovo stanje se najčešće može javiti nekoliko sati posle ingestije lijeka i zbog toga da spriječimo rizik moramo osigurati da će pacijenti imati neprekidan san od 7 do 8 sati. Anterogradna amnezija može se javiti prilikom primjene terapijskih doza, rizik se povećava sa višim dozama.
- U slučajevima gubitka bliske osobe, benzodiazepini mogu inhibirati psihološko prilagođavanje.
- Diazepam se treba pažljivo koristiti kod pacijenata sa istorijom zloupotrebe alkohola i lijekova jer takvi pacijenti imaju predispoziciju navikavanja i zavisnosti.
- Hipoalbuminemija - može dovesti do većeg incidenta sedativnih neželjenih dejstava.
- Potrebno je biti jako pažljiv prilikom davanja diazepama pacijentima koji imaju poremećaj ličnosti.
- Benzodiazepini se ne bi trebali primjenjivati kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre pošto mogu precipitirati pojavu hepatičke encefalopatije. Kod pacijenata sa hroničnom bolesti jetre doziranje će možda trebati smanjiti.
- Cerebralna osjetljivost je pojačana kod teške renalne insuficijencije; zbog toga smanjene doze bi se trebale koristiti (vidjeti poglavlje 4.2).
- Hipnotici bi se trebali izbjegavati kod starijih osoba kod kojih postoji rizik da postanu ataksični i konfuzni i samim tim mogu pasti i povrijediti se. Ukoliko, zasnovano na kliničkoj potrebi, se donese odluka da se primjenjuje diazepam, liječenje treba započeti sa nižom dozom (vidjeti poglavlje 4.2).
- Potrebno je biti pažljiv kad se diazepam primjenjuje kod djece prije operativnog zahvata, pošto dejstva i vrijeme reakcije na lijek mogu biti nepouzdana i mogu se javiti paradoksalne reakcije.
- Rizik od istovremene upotrebe sa opioidima:

Istovremena upotreba diazepama i opioda može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, istovremeno propisivanje sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili slični lijekovi kao što je diazepam, sa opioidima trebalo bi rezervisati za pacijente kod kojih alternativne mogućnosti liječenja nisu moguće. Ukoliko se donese odluka da se diazepam propiše zajedno sa opiodima, treba koristiti najmanju efikasnu dozu, a trajanje terapije treba biti što je kraće moguće (Vidjeti takodje opštu preporuku o doziranju u odjeljku 4.2).

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu snažno se preporučuje da se o tome obavijeste pacijenti, kao i njihovi njegovatelji (gde je to primjenljivo) da bi bili svjesni ovih simptoma (vidjeti odjeljak 4.5)

Psihijatrijske i "paradoksalne reakcije"

- Za vrijeme terapije benzodiazepinima se mogu javiti paradoksalne reakcije kao što su: uznemirenost, agitacija, razdražljivost, agresivnost, deluzije, bijes, noćni košmari, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i drugi poremećaji ponašanja. Ukoliko se jave navedene reakcije, terapiju treba prekinuti. Ovakve reakcije se mnogo češće javljaju kod djece i osoba starijeg životnog doba.
- Benzodiazepini se ne bi trebali davati djeci bez prethodne pažljive procjene da li postoji takva potreba; dužina trajanja liječenja mora biti svedena na minimum. Nije utvrđena sigurnost i efikasnost diazepama kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 6 mjeseci.

- Osobe starijeg životnog doba i iscrpljene osobe morale bi primati reduciranu dozu (vidjeti poglavlje 4.2). Zbog miorelaksantog dejstva postoji rizik od padova a samim tim i fraktura kuka kod osoba starijeg životnog doba.
- Smanjena doza se takođe preporučuje kod pacijenata sa hroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od respiratorne depresije.
- Uobičajene mjere opreza trebaju se razmotriti kod liječenja pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom. Kod renalne insuficijencije, poluživot diazepama nije klinički znatno promijenjen, i prilagođavanje doza nije obično potrebno.
- Benzodiazepini se ne preporučuju kod primarnog liječenja psihotičnih bolesti.
- Benzodiazepini se ne bi trebali koristiti kao monoterapija kod liječenja depresije ili anksioznosti praćenom depresijom (mogu precipitirati pojavu suicidalnih tendencija kod takvih pacijenata).
- Potencijalno suicidalne osobe ne bi smjele imati pristup velikim količinama diazepama zbog rizika od predoziranja.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Nije preporučljivo

Alkohol

Ne preporučuje se istovremena primjena diazepama sa alkoholom (CNS inhibicija pojačava sedativna dejstva: oslabljenu sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanjem mašinama).

Natrijum oksibat

Izbjegavati istovremenu primjenu (pojačana dejstva natrijum oksibata)

HIV inhibitori proteaza

Izbjegavati istovremenu primjenu (povećan rizik od produženog sedativnog dejstva) - vidjeti dolje navedeno za zidovudin.

Imati u vidu

Farmakodinamičke interakcije

Ukoliko se lijek Diazepam primjenjuje sa ostalim CNS agensima, posebna pažnja se mora posvetiti farmakologiji uključenih agenasa, posebno komponentama koje mogu potencirati ili se mogu potencirati djelovanjem diazepama, kao što su: neuroleptici, anksiolitici/sedativi, hipnotici, antidepressivi, antikonvulzivi, sedativni antihistaminici, antipsihotici, anestetici za opštu anesteziju i opioidni analgetici. Pri istovremenoj primjeni mogu se pojačati sedativna dejstva i uzrokovati depresiju respiratornih i kardiovaskularnih funkcija. Istovremena primjena sa opioidnim analgeticima može dovesti do psihičke zavisnosti zbog pojačanih euforičnih dejstava.

Antiepileptični lijekovi

Farmakokinetičke studije o potencijalnim interakcijama između diazepama i antiepileptika proizvela je konfliktne rezultate. Primjećena je depresija i elevacija nivoa lijeka, kao i nikakve promjene.

Istovremena primjena sa fenobarbitalom može rezultirati dodatnom CNS dejstvu. Fenobarbital je poznat induktor CYP3A4 i povećava metabolizam diazepama u jetri. Smanjeno dejstvo diazepama.

Posebno se mora voditi računa prilikom prilagođavanja doze lijeka u inicijalnim fazama liječenja.

Neželjena dejstva mogu biti evidentnija sa hidantionima ili barbituratima.

Prijavljeno je da je natrijum valproat izgurao diazepam iz područja za vezivanje proteina (povećan nivo seruma: povećan rizik od pospanosti).

Opioidni analgetici

Pojačana euforija može dovesti do psihološke zavisnosti.

Ostali lijekovi koji pojačavaju sedativna dejstva diazepama

Cisaprid, lofeksidin, nabilon, disulfiram i miorelaksanti - baklofen, tizanidin, suksametonijum i tubokurarin.

Opioidi:

Istovremena upotreba sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili slični lijekovi kao što je diazepam sa opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog, depresivnog dejstva na CNS. Doziranje i trajanje istovremene upotrebe treba da bude ograničeno (vidjeti odjeljak 4.4).

Sastojci koji utiču na enzime jetre (posebno citohrom P450):

- Inhibitori (npr. cimetidin, omeprazol, ezomeprazol) smanjuju klirens benzodiazepina i potenciraju njegovo dejstvo.

Itrakonazol, ketonkonazol i u manjoj mjeri flukonazol i vorikonazol su potentni inhibitori citohroma P450 i izoenzima CYP3A4 i može povećati nivo benzodijepina u plazmi. Dejstva benzodijepina se mogu pojačati i produžiti pri istovremenoj primjeni. Biće potrebno reducirati doze benzodijepina.

Rifamicini (rifampicin)

Rifampicin je potentni induktor CYP3A4 i znatno povećava metabolizam u jetri i klirens diazepama. U studiji sa zdravim subjektima koji su primili 600 mg ili 1.2 g rifampicina u trajanju od 7 dana, klirens diazepama se povećao četverostruko. Zajednička primjena sa rifampicinom povećava znatno smanjene koncentracije diazepama. Smanjeno dejstvo diazepama. Treba izbjegavati istovremenu primjenu rifampicina i diazepama.

Antihipertenzivi, vazodilatori i diuretici:

Pojačano hipotenzivno dejstvo sa ACE inhibitorima, alfa blokatorima, antagonist angiotenzin II receptora, blokatori kalcijumovih kanala, blokatori adrenergičnih neurona, beta blokatori, moksonidin, nitrati, hidralazin, minoksidil, natrijum nitroprusid i diuretici. Pojačano sedativno dejstvo sa alfablokatorima ili moksonidinom.

Dopaminergici

Mogući antagonizam dejstva levodopa.

Antacidi

Istovremena upotreba može usporiti resorpciju diazepama.

Antivirusni agensi (atazanavir, ritonavir, delavirdin, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)

Antivirusni agensi mogu inhibirati CYP3A4 metabolički put diazepama. Povećan rizik od sedacije i respiratorne depresije. Zbog toga, istovremena primjena se treba izbjegavati.

Zidovudin

Diazepam povećava klirens zidovudina.

Oralni kontraceptivi

Inhibicija oksidativnog metabolizma diazepama. Pojačano dejstvo diazepama.

Poznato je da zajednička primjena diazepama i kombinovanih oralnih kontraceptiva uzrokuje probojno vaginalno krvarenje. Mehanizam ove reakcije je nepoznat. Javlja se probojno krvarenje, ali nema prijava neuspjeha kontraceptiva.

Teofilin

Predložen mehanizam je kompetitivno vezivanje teofilina za adenozienske receptore u mozgu. Koncentracija farmakodinamičkog dejstva diazepama, npr. smanjenje sedacije i psihomotoričkih dejstava.

Kofein

Istovremena primjena može uzrokovati smanjenje sedativnog i anksiolitičnog dejstva diazepama.

Grejpfrut

Inhibicija CYP3A4 može povećati koncentraciju diazepama u plazmi (moguće povećanje sedacije i amnezije). C_{max} je povećan za 1.5 puta u AUC za 3.2 puta. Moguća pojačana dejstva diazepama.

Ova interakcija može imati malo značaja kod zdravih osoba, ali nije potpuno jasno da li starija dob ili ciroza jetre povećavaju rizik od neželjenih dejstava prilikom istovremene primjene.

Klozapin

Mehanizam: farmakodinamički sinergizam

Efekat: teška hipotenzija, respiratorna depresija, nesvijest i potencijalni respiratorni arrest i/ili srčani arrest. Zbog toga, istovremena primjena se ne preporučuje i treba je izbjegavati.

Farmakokinetičke interakcije

Diazepam se uglavnom metaboliše u farmakološki aktivne metabolite nordizepam, temazepam i oksazepam. Oksidativni metabolizam diazepama posreduju CYP3A4 i CYP2C19 izoenzimi. Oksazepam i temazepam se dalje konjuguju sa glukuronskom kiselinom. Inhibitori CYP3A4 i/ili CYP2C19 mogu dovesti do povećane koncentracije diazepama, dok induktori enzima kao što su rifampicin, kantarion i određeni antiepileptici mogu dovesti do znatnog smanjenja koncentracije diazepama u plazmi.

Karbamazepin

Karbamazepin je poznati induktor CYP3A4 i povećava metabolizam diazepama u jetri. Ovo može dovesti do trostruko većeg klirensa u plazmi i kraći poluživot diazepama. Smanjeno dejstvo diazepama.

Fenitoin

Fenitoin je poznati induktor CYP3A4 i povećava metabolizam diazepama u jetri. Smanjeno dejstvo diazepama.

Diazepam može metabolizam fenitoina povećati ili smanjiti ili ga ostaviti nepromijenjenog na nepredvidiv način. Povećana ili smanjena koncentracija fenitoina u serumu. Fenitoin koncentracije moraju se pažljivo pratiti kad se dodaje diazepam u liječenju ili se povlači.

Azoli (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol)

Povećana koncentracija benzodiazepina u plazmi, zbog inhibicije CYP3A4 i/ili CYP2C19 metaboličkog puta.

Flukonazol: Istovremena primjena sa 400 mg flukonazola prvog dana i 200 mg drugog dana povećao je AUC pojedinačne peroralne doze od 5 mg diazepama 2,5 puta više i produžio poluživot od 31 do 73 sata.

Vorikonazol: Studija kod zdravih subjekata je otkrila da 400 mg vorikonazola dva puta dnevno prvog dana i 200 mg dva puta dnevno drugog dana povećao je AUC pojedinačne peroralne doze od 5 mg diazepama 2,2 puta više i produžio poluživot od 31 do 61 sata.

Povećan rizik od neželjenih dejstava i toksikacije benzodiazepinom. Istovremena primjena se treba izbjegavati ili smanjiti dozu diazepama.

Fluvoksamin

Fluvoksamin inhibira i CYP3A4 i CYP2C19 koji vode do inhibicije oksidativnog metabolizma diazepama. Istovremena primjena sa fluvoksaminom može dovesti do povećanja poluživota i oko 190% povećanja koncentracije diazepama u plazmi (AUC). Pospanost, smanjena psihomotorna sposobnost i memorija. Bilo poželjno primjenjivati benzodiazepine koji se metabolišu kroz neoksidativne puteve.

Kortikosteroidi

Hronična primjena kortikosteroida može uzrokovati povećan metabolizam diazepama zbog indukcije citohroma P450, izoenzima CYP3A4, ili enzima koji su odgovorni za glukuronidaciju. Smanjeno dejstvo diazepama.

Cimetidin

Cimetidin inhibira metabolizam diazepama u jetri, smanjuje njegov klirens i produžuje mu poluživot. U jednoj studiji gdje se primjenjivalo 300 mg cimetidina četiri puta dnevno u trajanju od 2 sedmice, kombinovani nivo diazepama u plazmi i njegovog aktivnog metabolita, nordiazepama, je pronađen povećanih vrijednosti za 57%, ali nije uticalo na vrijeme reakcije ni druge motoričke i intelektualne testove. Povećano djelovanje diazepama i povećan rizik pospanosti. Možda će biti potrebno smanjivanje doze diazepama.

Omeprazol

Omeprazol inhibira CYP2C19 metabolički put diazepama. Omeprazol produžava eliminaciju poluživota diazepama i povećava koncentraciju diazepama u plazmi (AUC) za oko 30-120%. Dejstvo je vidljivo kod CYP2C19 ekstenzivnih metabolizera, ali ne kod usporenih metabolizera, sa niskim klirensom diazepama. Pojačano djelovanje diazepama. Možda će biti potrebno smanjivanje doze diazepama.

Esomeprazol

Esomeprazol inhibira CYP2C19 metabolički put diazepama. Istovremena primjena sa esomeprazolom dovodi do produženog poluživota i povećanja koncentracija diazepama (AUC) za oko 80%. Pojačano dejstvo diazepama. Možda će biti potrebno smanjivanje doze diazepama.

Izoniazid

Izoniazid inhibira CYP2C19 i CYP3A4 metabolički put diazepama. Istovremena primjena sa 90 mg izoniazida dva puta dnevno u trajanju od 3 dana dovela je do produžene eliminacije poluživota diazepama i povećane koncentracije diazepama u plazmi (AUC) za 35%. Pojačano dejstvo diazepama.

Itrakonazol

Povećana koncentracija diazepama u plazmi zbog inhibicije CYP3A4 metaboličkog put. U studiji sa zdravim subjektima koji su uzimali 200 mg itrakonazola dnevno u trajanju od 4 dana povećao je AUC u

pojedinačnoj peroralnoj dozi od 5 mg diazepama za oko 15%, ali nije bilo klinički značajnih interakcija utvrđenih testovima psihomotoričkih sposobnosti. Moguće pojačano dejstvo diazepama.

Fluoksetin

Fluoksetin inhibira metabolizam diazepama putem CYP2C19 i drugih puteva, dovodeći do povećane koncentracije u plazmi i smanjenja klirensa diazepama. Pojačano dejstvo diazepama. Istovremenu primjenu je potrebno pažljivo pratiti.

Disulfiram

Smanjen metabolizam diazepama dovodi do produženog poluživota i povećanja koncentracije diazepama u plazmi. Eliminacija N-dezmetil metabolita diazepama je usporena, koja može dovesti do povećanja evidentiranog sedativnog dejstva. Povećan rizik od CNS inhibicije kao što je sedacija.

Cisaprid

Ubrzana resorpcija diazepama. Privremeno povećanje sedativnih dejstava kod oralne primjene diazepama.

Levodopa

Istovremena primjena sa diazepamom je dovela do smanjenog dejstva levodopa u nekoliko slučajeva.

Ketamin

Zbog sličnih oksidativnih procesa, diazepam kompetitivno inhibira metabolizam ketamina. Premedikacija sa diazepamom dovodi do produženja poluživota ketamina sa pojačanim dejstvom kao rezultat. Povećana sedacija.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Nije utvrđena sigurna primjena lijeka diazepam u trudnoći kod žena. Ne bi se smio primjenjivati u prvom i trećem trimestru. Postoji blago povećan rizik od pojave kongenitalne anomalije, posebno rascjepi usana i nepca prilikom primjene benzodiazepina u prvom trimestru, ali nije utvrđena kauzalna veza.

Ukoliko je lijek propisan ženi u generativnom periodu, ona bi trebala da bude upozorena da kontaktira svog ljekara ukoliko namjerava da ostane u drugom stanju ili sumnja da je trudna, a u cilju obustave lijeka.

Trudnoća

Ukoliko, prema procjeni ljekara, postoje jasne indikacije za davanje lijeka u kasnoj fazi trudnoće, ili ako se lijek daje u toku porođaja u velikim dozama, može se očekivati da se odgovarajuća dejstva lijeka ispolje i na novorođenče, kao što je hipotermija, hipotonija („sindrom mlitavog djeteta“), nepravilan srčani ritam, problem kod dojenja i blaga respiratorna depresija zbog farmakološkog djelovanja sastojka.

Osim toga, novorođenčad čije su majke dobijale benzodiazepine tokom kasne faze trudnoće možda su razvili fizičku zavisnost i postoji rizik da se razviju simptomi apstinencijalnog sindroma u postnatalnom periodu.

U studijama na životinjama primjećena je reproduktivna toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3).

Dojenje

Benzodiazepini se izlučuju u majčino mlijeko. Izvještaji mlijeka su prikazali: odnos koncentracije u plazmi je varirao između 0.2 i 2.7. Zbog toga postoji rizik akumulacije kod djeteta koje se doji. Benzodiazepini se ne bi smjeli propisivati majkama koje doje.

Plodnost

Studije na životinjama pokazale su smanjen postotak trudnoće i smanjen broj preživjelih mladunaca kod pacova pri primjeni visokih doza. Nema podataka vezanih za ljude.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama)

Sedacija, amnezija, oslabljena funkcija mišića mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Ukoliko se javi nemogućnost spavanja i dobrog sna, može da se poveća vjerovatnoća oslabljene sposobnosti za reakciju/opažanje (vidjeti poglavlje 4.5 “Interakcije sa drugim lijekovima i ostale interakcije”).

Oslabljena funkcija mišića i sedacija mogu se javiti sljedećeg jutra i narednih nekoliko dana od uzimanja lijeka.

Pacijente bi trebalo upozoriti da dejstva na centralni nervni sistem mogu trajati čak i dan poslije uzimanja pojedinačne doze.

Ovaj lijek može oslabiti kognitivnu funkciju i može uticati na sposobnost pacijenta da upravlja motornim vozilom bezbjedno. Kad se propisuje ovaj lijek, pacijentu je potrebno reći da:

- Če lijek vjerovatno uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilom
- Ne voze dok ne budu sigurni kako lijek utiče na njih
- Međutim, ne bi učinili prekršaj (zvan 'pravna odbrana') ukoliko:
 - je lijek propisan za liječenje medicinskog ili stomatološkog problema ili
 - ste ga uzimali kako je prepisan i prema uputstvu koje se nalazi uz lijek i
 - lijek nije uticao na sposobnost da upravljate motornim vozilom bezbjedno.

4.8. Neželjena dejstva

Korišćena je sljedeća CIOMS skala učestalosti, kada je to primjenljivo: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $\leq 1/1000$); veoma rijetko ($\leq 1/10000$); nepoznato (ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka).

Pospanost, otupljenost emocija, smanjeno opažanje, konfuzija, umor, glavobolja, vrtoglavica, slabost mišića, ataksija ili diplopija se pretežno javljaju na početku terapije, ali se obično povlače pri dužoj primjeni lijeka. Kod pacijenata starije životne dobi mogu se javiti stanja konfuzije pri primjeni većih doza. Postoji rizik od padova i pratećih fraktura kod starijih pacijenata koji se liječe benzodiazepinima. Javila se hipersalivacija i bronhijalna sekrecija, posebno kod djece.

Amnezija

Anterogradna amnezija se može javiti i pri terapijskim dozama, a rizik se povećava pri primjeni većih doza. Amnestičko dejstvo može biti povezano i sa neprikladnim ponašanjem (vidjeti poglavlje 4.4).

Zavisnost

Hronična primjena (čak i pri terapijskim dozama) benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke zavisnosti: prekid terapije može dovesti do apstinencijalnog sindroma ili povratnog fenomena (vidjeti poglavlje 4.4). Prijavljeni su i slučajevi zloupotrebe benzodiazepina.

Klasa organskog sistema	Učestalost	Neželjena dejstva
Poremećaji krvnog i limfatičkog sistema	Rijetko	Krvna diskrazija
	Veoma rijetko	Leukopenija
Poremećaji imunog sistema	Veoma rijetko	Anafilaksa
Psihijatrijski poremećaji	Često	Konfuzija
	Rijetko	Psihijatrijske i paradoksalne reakcije kao što su ekscitacija, nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, deluzije, bijes, halucinacije, psihoze, gubitak pamćenja, noćni košmari, neprimjereno ponašanje i ostali poremećaji ponašanja. ^a Nedostatak emocija, smanjeno opažanje i depresija. ^b
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Pospanost
	Često	Ataksija, oslabljene motoričke sposobnosti, tremor
	Manje često	Anterogradna amnezija. ^c Poremećaj koncentracije, poremećaj ravnoteže, vrtoglavica, glavobolja, nejasan govor
	Rijetko	Nesvijest, insomnija, dizatrija
Poremećaji čula vida	Nepoznato	Reverzibilni poremećaji vida: zamagljen vid, diplopija, nistagmus
Kardiološki poremećaji	Rijetko	Bradikardija, insuficijencija srca uključujući i srčani arrest

Vaskularni poremećaji	Rijetko	Hipotenzija, sinkopa
Respiratorni, torakalni i medijastijalni poremećaji	Manje često	Respiratorna depresija
	Rijetko	Respiratorni arrest, pojačana bronhijalna sekrecija
	Nepoznato	Apneja
Gastrointestinalni poremećaji	Manje često	Gastrointestinalni poremećaji (mučnina, povraćanje, konstipacija, dijareja), hipersalivacija
	Rijetko	Suva usta, pojačan apetit
Hepatobilijarni poremećaji	Rijetko	Žutica, promjene parametara za jetru (povećan ALT, AST, alkalne fosfataze).
Poremećaji kože i potkožnih tkiva	Manje često	Alergijske reakcije na koži (svrab, eritema, osip).
Poremećaji mišićnog, vezivnog i koštanog tkiva	Manje često	Mijastenija
Poremećaji bubrega i urinarnih puteva	Rijetko	Urinarna retencija, inkontinencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke	Rijetko	Ginekomastija, impotencija, povišen ili smanjen libido
Poremećaji opšteg stanja i mjesta aplikacije	Često	Zamor, apstinencijalni sindrom (anksioznost, panika, palpitacija, znojenje, tremor, gastrointestinalni poremećaji, razdražljivost, agresivnost, poremećaj senzorne percepcije, mišićni spazam, opšta slabost, gubitak apetita, paranoidna psihoza, delirijum i epileptični napadi). ^d
	Nepoznato	Anafilaksa
Laboratorijske analize	Veoma rijetko	Elevacija transaminaza

^a Poznato je da se javlja prilikom primjene benzodiazepina ili benzodiazepinima sličnih lijekova kao agenasa. Ove reakcije mogu biti prilično teške. Moguće da će se vjerovatnije javljati kod djece i starijih osoba. Diazepam terapiju treba prekinuti ukoliko se pojave takvi simptomi (vidjeti poglavlje 4.4).

^b Već postojeća depresija može biti skrivena za vrijeme primjene benzodiazepina.

^c Može se javiti pri terapijskim dozama, rizik se povećava sa većim dozama. Amnezijaska dejstva mogu se povezati sa neprikladnim ponašanjem (vidjeti poglavlje 4.4).

^d Vjerovatnoća i stepen težine apstinencijalnog sindroma zavise od dužine trajanja terapije, doziranja i stepena zavisnosti.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje Osobine

Simptomi predoziranja diazepamom su uglavnom intenziviranje terapijskih dejstva (ataksija, pospanost, dizatrija, sedacija, slabost mišića, dubok san, hipotenzija, bradikardija, nistagmus) ili paradoksalna ekscitacija. U većini slučajeva potrebno je samo praćenje vitalnih funkcija.

Ekstremno predoziranje može dovesti do kome, arefleksije, kardiorespiratorne depresije i apnee, gdje će biti potrebno primijeniti protiv-mjere (ventilacija/disanje, kardiovaskularna podrška),

Dejstva benzodiazepin respiratornih depresanata su ozbiljniji kod pacijenata sa teškom hroničnom opstrukcijom bolesti disajnih puteva. Ozbiljna dejstva predoziranja uključuju rabdomiolizu i hipotermiju.

Liječenje

Održavanje disajnih puteva prohodnim i adekvatna ventilacija/disanje.

Upotrijebiti aktivni medicinski ugalj (50 g za odraslu osobu, 1 g/kg za djecu) kod odraslih osoba koji su uzeli više od 100 mg ili djetetu koje je uzelo više od 1 mg/kg unutar jednog sata, uz uslov da nisu pospani.

Pratiti nivo svijesti, respiratorni ritam, puls oksimetriju i krvni pritisak kod simptomatskih pacijenata.

Uraditi gasnu analizu arterijske krvi kod pacijenata koji imaju smanjen nivo svijesti (GCS < 8, AVPU skala P ili U) ili imaju smanjenu saturaciju kiseonika u puls oksimetriji.

Popraviti hipotenziju podižući donji dio kreveta da bi noge bile u podignutom položaju i dajući odgovarajuću količinu tečnosti. Kad se smatra da se hipotenzija javlja uglavnom zbog smanjene sistemske vaskularne rezistencije, lijekovi sa alfa-adrenergičkom aktivnošću kao što su noradrenalin ili visoke doze dopamina (10 - 30 mikrograma/kg/min) mogu biti korisni. Dozu inotropnog lijeka je potrebno titrirati prema krvnom pritisku.

Suportivne mjere se određuju zavisno od pacijentovog kliničkog stanja.

Benzodiazepini se znatno ne izbacuju iz tijela dijalizom.

Flumazenil, benzodiazepin antagonist, se ne savjetuje kao rutinski dijagnostički test kod pacijenata sa smanjenim nivoom svijesti. Može se ponekad koristiti kao alternativa za ventilaciju/disanje kod djece koja nisu nikad koristila benzodiazepine, ili kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (COPD) da se izbjegne potreba za ventilacijom/disanjem. Neće biti potrebno ili odgovarajuće za potpuno reverzibilno dejstvo benzodiazepina u slučajevima trovanja. Flumazenil ima kratak poluživot (oko sat vremena) i u toj situaciji biće potrebna infuzija. Flumazenil je kontraindikovano kad pacijenti progutaju veliki broj lijekova, posebno nakon ingestije benzodiazepina zajedno sa tricikličnim antidepresivom ili nekim drugim lijekom koji uzrokuje napade. To se dešava zbog toga što benzodiazepini mogu da smanje napade inducirane drugim lijekom; njegov antagonizam flumazenilom može otkriti tešku epileptični status koji je teško kontrolisati.

Kontraindikacije prilikom primjene flumazenila uključuju simptome koji nagovještavaju uzimanje tricikličnih antidepresiva koji uključuju širok QRS, ili raširene zjenice. Primjena kod pacijenata nakon srčanog aresta je takođe kontraindikovana.

Potrebna je pažljiva primjena kod pacijenata sa istorijom napada, povredom glave, ili hroničnom primjenom benzodiazepina.

Povremeno će biti potrebno koristiti respirator, ali generalno bilo je nekoliko problema, iako su promjene ponašanja češće kod djece.

Ukoliko se javi ekscitacija, barbiturati se ne bi smjeli koristiti.

Dejstva predoziranja su mnogo ozbiljnija kad se uzima uz lijekove sa centralnim djelovanjem, posebno alkoholom, i u nedostatku suportivnih mjera, može biti fatalna.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamički podaci

Farmakoterapijska grupa: anksiolitik

ATC kod: N05B A01

Diazepam je benzodiazepin sa širokim spektrom psihofarmakoloških i neurofarmakoloških dejstava: antikonvulzivno, sedativno, miorelaksantno i amnestičko,

5.2. Farmakokinetički podaci

Diazepam se brzo i potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, maksimalne koncentracije lijeka u plazmi se postižu u periodu između 30-90 minuta poslije peroralne primjene. Diazepam prolazi kroz hematocefalnu barijeru i visoko je liposolubilno. Diazepam ima bifazičan poluživot sa inicijalnom fazom brze distribucije praćena produženom zadnjom fazom eliminacije od 1 do 2 dana; njegovo daljnje dejstvo je produženo čak i dužim poluživotom, između 2 - 5 dana, njegovog osnovnog aktivnog metabolita, nordiazepam, relativna proporcija koja se povećava u tijelu prilikom dugotrajne primjene.

Diazepam se ekstenzivno metaboliše u jetri i, pored nordiazepama, u njegove aktivne metabolite se uključuju oksazepam i temazepam. Izlučuje se urinom, uglavnom u obliku njegovih metabolita, ili slobodnih ili u konjugovanoj formi. Diazepam se ekstenzivno vezuje za proteine plazme.

Poluživot diazepama u plazmi je produžen kod novorođenčadi, osoba starijeg životnog doba i pacijenata koji imaju oboljenje bubrega i jetre. Pored toga što prolazi hematoencefalnu barijeru, diazepam i njegovi metaboliti takođe prolaze i placentalnu barijeru i izlučuju se u majčino mlijeko.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Nije primjenljivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Diazepam HF 2 mg tablete

- Celuloza, mikrokristalna
- Laktoza, monohidrat
- Skrob, kukuruzni
- Talk
- Silicijum dioksid, koloidni bezvodni
- Magnezijum-stearat
- FDC žuto No. 6 lak C.I. 15985 (boja).

Diazepam HF 5 mg tablete

- Celuloza, mikrokristalna
- Laktoza, monohidrat
- Skrob, kukuruzni
- Talk
- Silicijum dioksid, koloidni bezvodni
- Magnezijum-stearat
- Zeleni lak (E 132, E 104)
- Hinolin žuti lak (E 104).

Diazepam HF 10 mg tablete

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

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznato.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Lijek ne treba primjenjivati poslije datuma označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere i upozorenja pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Diazepam HF 2 mg tablete

Kartonska kutija sa 30 tableta (po 2 mg) u blister pakovanju (PVC/Al).

Diazepam HF 5 mg tablete

Kartonska kutija sa 30 tableta (po 5 mg) u blister pakovanju (PVC/Al).

Diazepam HF 10 mg tablete

Kartonska kutija sa 30 tableta (po 10 mg) u blister pakovanju (PVC/Al).

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

DIAZEPAM HF, tableta, 30 x 2 mg: 04-07.3-2-5278/21 od 01.12.2021. godine
DIAZEPAM HF, tableta, 30 x 5 mg: 04-07.3-2-5279/21 od 01.12.2021. godine
DIAZEPAM HF, tableta, 30 x 10 mg: 04-07.3-2-5280/21 od 01.12.2021. godine