SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2016 -07- 14
gu

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RELANIUM, 2 mg/5 ml, zawiesina doustna

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml zawiesiny zawiera 2 mg diazepamu, 100 g zawiesiny zawiera 31,25 mg diazepamu (*Diazepamum*).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan (E216), czerwień koszenilowa (E124), sacharoza, etanol 96%.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna
Różowa zawiesina o konsystencji lepkiego syropu, o zapachu i smaku owocowym.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Diazepam jest stosowany w krótkotrwałym (2 do 4 tygodni) leczeniu stanów lękowych, które mogą być także związane z bezsennością; jako lek uspokajający i środek do premedykacji; w leczeniu objawów nagłego odstawienia alkoholu; pomocniczo w leczeniu niektórych typów padaczki, np. drgawki kloniczne mięśni; w leczeniu stanów zwiększonego napięcia mięśniowego.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne
5 ml zawiesiny zawiera 2 mg diazepamu.

Dawkowanie

W celu uzyskania optymalnego działania produktu, należy starannie określić dawkowanie indywidualnie dla każdego pacjenta. Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej skutecznej dawki odpowiedniej do konkretnego stanu.

Dzieci powyżej 1. roku życia:
W stanach lękowych, stanach zwiększonego napięcia mięśniowego lub jako środek przeciwdrgawkowy: 1 mg do 2,5 mg 3 do 4 razy na dobę lub 0,04 do 0,2 mg/kg mc. 3 do 4 razy na dobę.
Dawkę można stopniowo zwiększać w zależności od skuteczności i nasilenia działań niepożądanych.

Dorośli:
Stany lękowe: 2 do 10 mg 2 do 4 razy na dobę.

Bezsenność związana ze stanami lękowymi: 5 do 15 mg na dobę przed zaśnięciem.

Leczenie objawów nagłego odstawienia alkoholu: 10 mg 3 do 4 razy w pierwszych 24 godzinach, następnie dawkę można zmniejszyć do 5 mg 3 do 4 razy na dobę.

Jako środek do premedykacji: 5 do 15 mg przed zabiegiem;

Stany zwiększonego napięcia mięśniowego: 2 do 15 mg na dobę w dawkach podzielonych.

Jako lek przeciwdrgawkowy: 2 do 10 mg 2 do 4 razy na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów osłabionych stosuje się mniejsze dawki (podawać początkowo dawkę 2 mg raz lub dwa razy na dobę i stopniowo zwiększać, w zależności od reakcji pacjenta i tolerancji, do uzyskania koniecznej dawki).

Pacjenci z niewydolnością wątroby
U pacjentów z niewydolnością wątroby należy stosować mniejsze dawki.

Czas leczenia
Czas leczenia diazepamem powinien być jak najkrótszy (patrz punkt 4.4) w zależności od wskazań i nie powinien być dłuższy niż 4 tygodnie.
Nie należy wydłużać tych okresów bez ponownej oceny stanu pacjenta.

Przed użyciem wstrząsnąć do uzyskania jednorodnej zawiesiny.
Do opakowania dołączona jest skalowana miarka.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne leki z grupy benzodiazepin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
*Myasthenia gravis*
Ciężka niewydolność oddechowa, zaburzenia oddychania
Zespół bezdechu sennego
Ciężka niewydolność wątroby
Fobie lub natręctwa
Przewlekłe psychozy
Ostre zatrucie alkoholem, opioidami, środkami nasennymi, neuroleptykami i solami litu
Zaburzenia świadomości
Wstrząs
Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6)
Nie stosować u dzieci poniżej 1. roku życia

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne stosowanie alkoholu/leków działających depresyjnie na OUN
Należy unikać jednoczesnego stosowania diazepamu z alkoholem lub lekami działającymi depresyjnie na OUN. Jednoczesne ich stosowanie może nasilić działanie kliniczne diazepamu, powodując ciężkie objawy uspokojenia polekowego oraz istotne klinicznie zahamowanie czynności układu oddechowego lub układu krążenia (patrz punkt 4.5).

Nadużywanie alkoholu lub leków bądź narkotyków w wywiadzie
Diazepam należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów nadużywających w przeszłości alkoholu lub leków bądź narkotyków.
U osób z alkoholizmem i uzależnieniem od leków w wywiadzie, należy unikać stosowania (lub ograniczyć czas stosowania).
Podczas stosowania leku nie należy pić alkoholu, ponieważ alkohol nasila działanie diazepamu.

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

Uzależnienie
Stosowanie benzodiazepin może powodować uzależnienie fizyczne i psychiczne.
Ryzyko uzależnienia wzrasta wraz z dawką i czasem trwania leczenia i jest większe u pacjentów nadużywających w przeszłości alkoholu lub leków bądź narkotyków oraz u pacjentów z zaburzeniami osobowości.
Bardzo ważne jest regularne monitorowanie takich pacjentów, należy unikać rutynowego powtórnego przepisywania leków, a leczenie należy odstawić stopniowo.
Czas trwania leczenia diazepamem nie powinien być dłuższy niż 4 tygodnie (patrz punkt 4.2).

Objawy odstawienne
W przypadku rozwinięcia się uzależnienia fizycznego, nagłe przerwanie leczenia diazepamem może prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych, takich jak: bóle głowy, bóle mięśni, nasilony lęk, napięcie, niepokój ruchowy, stan splątania, drażliwość. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy, takie jak: derealizacja (odczuwanie nierealności otoczenia), depersonalizacja (poczucie niepewności lub nierealności własnej osoby), nadwrażliwość na dźwięk, drętwienie i uczucie mrowienia kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i dotyk, omamy lub napady padaczkowe.
W celu uniknięcia lub zmniejszenia objawów z odstawienia należy stopniowo redukować dawki diazepamu.

Bezsenność i lęk jako efekt „z odbicia"
Podczas odstawiania leczenia, przejściowo może pojawić się efekt „z odbicia", polegający na nawrocie w nasilonej formie objawów, które były przyczyną zastosowania benzodiazepin. Mogą temu towarzyszyć objawy, takie jak: zmiany nastroju, lęk, zaburzenia snu i niepokój ruchowy.

Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych oraz efektu „z odbicia" jest wyższe w przypadku nagłego odstawienia produktu leczniczego, dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu.

Czas leczenia
Dobrze jest poinformować pacjenta na początku leczenia, że czas trwania leczenia będzie możliwie jak najkrótszy 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, objawy odstawienne mogą się pojawić w przerwie między dawkami zwłaszcza wtedy, gdy dawka jest duża. W przypadku stosowania benzodiazepin o długim czasie działania należy ostrzec pacjenta przed zmianą na benzodiazepiny krótko działające ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawiennych (patrz punkt 4.8).

Niepamięć następcza
Należy pamiętać, że benzodiazepiny mogą wywołać niepamięć następczą, która może wystąpić po zastosowaniu dawek terapeutycznych, a ryzyko jej pojawienia jest większe przy wyższych dawkach. Objawom niepamięci może towarzyszyć zachowanie nieadekwatne do sytuacji. Niepamięć następcza występuje najczęściej po kilku godzinach od przyjęcia produktu leczniczego i dlatego, aby zmniejszyć ryzyko, pacjent powinien mieć zapewniony 7-8 godzinny nieprzerwany sen (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne i paradoksalne
Po zastosowaniu benzodiazepin obserwowano reakcje, takie jak: niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, napady złości, koszmary senne, omamy, psychozy, nietypowe zachowanie i inne zaburzenia zachowania. W przypadku wystąpienia powyższych objawów należy przerwać podanie leku. Prawdopodobieństwo pojawienia się takich objawów jest większe u dzieci i osób w podeszłym wieku.

Specjalne grupy pacjentów
U dzieci nie należy stosować benzodiazepin bez starannej oceny konieczności ich zastosowania. Czas trwania leczenia należy ograniczyć do minimum.

Pacjenci w podeszłym wieku i osłabieni powinni otrzymywać zmniejszoną dawkę (patrz punkt 4.2). Ze względu na działanie miorelaksacyjne istnieje ryzyko upadków oraz złamań kości stawu biodrowego u osób w podeszłym wieku.
Ostrożnie stosować u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na ryzyko wystąpienia niepamięci następczej.

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 przewlekłą chorobą wątroby może być konieczność zmniejszenia dawkowania.

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

Benzodiazepiny nie są wskazane w leczeniu zaburzeń psychotycznych.

Benzodiazepiny nie powinny być stosowane w monoterapii depresji lub lęku związanego z depresją (monoterapia tymi lekami może nasilać tendencje samobójcze).

W przypadku utraty bliskich lub żałoby benzodiazepiny mogą utrudniać przystosowanie psychiczne.

Ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami osobowości, u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem, z przewlekłymi stanami skurczowymi oskrzeli, w niewydolności krążenia i u pacjentów z niedociśnieniem.

Ponieważ stwierdzono pojedyncze przypadki neutropenii i żółtaczki wskazane jest wykonanie badań krwi i czynności wątroby podczas leczenia.

Produkt leczniczy zawiera 0,6% v/v etanolu (alkoholu), tzn. 181,5 mg etanolu na dawkę (15 mg diazepamu), co jest równoważne 4,5 ml piwa, 1,9 ml wina na dawkę. Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową. Należy wziąć pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.

Produkt zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego. Produkt leczniczy zawiera 6,8 g sacharozy na dawkę 10 mg diazepamu (25 ml zawiesiny). Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Produkt zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan (E216) i czerwień koszenilowa (E124). Może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne
Metabolizm oksydacyjny diazepamu zachodzi przy udziale izoenzymów CYP3A oraz CYP2C19.

Powstałe metabolity, oksazepam i temazepam ulegają następnie sprzęganiu z kwasem glukuronowym. Leki wpływające na aktywność izoenzymów CYP3A i/lub CYP2C19 mogą zmieniać farmakokinetykę diazepamu. Leki, takie jak: cymetydyna, ketokonazol, fluwoksamina, fluoksetyna, omeprazol, które są inhibitorami CYP3A i CYP2C19 mogą prowadzić do nasilenia i przedłużenia działania uspakajającego. Istnieją również doniesienia, że diazepam wpływa na metaboliczną eliminację fenytoiny.

Cyzapryd może prowadzić do czasowego wzrostu działania uspokajającego doustnych benzodiazepin ze względu na zwiększenie ich wchłaniania.

Interakcje farmakodynamiczne
Nasilenie działania uspokajającego, wpływu na układ oddechowy oraz parametry hemodynamiczne obserwuje się przy jednoczesnym stosowaniu benzodiazepin z lekami działającymi depresyjnie na OUN, takimi jak: leki antypsychotyczne, leki przeciwlękowe/uspokajające, przeciwdepresyjne, nasenne, przeciwpadaczkowe, opioidowe leki przeciwbólowe, znieczulające, przeciwhistaminowe, a także z alkoholem.

Pacjenci przyjmujący diazepam nie powinni pić alkoholu (patrz punkt 4.4). Diazepam nasila działanie etanolu, dlatego można go spożywać najwcześniej 36 godzin po zażyciu diazepamu. Łączne stosowanie etanolu i diazepamu może wywołać upojenie, które jest niezależne od rodzaju i ilości spożytego alkoholu.

Premedykacja diazepamem może zmniejszyć dawkę pochodnych fentanylu potrzebnych do wywołania znieczulenia i skrócenie czasu koniecznego do uzyskania utraty świadomości.

*Leki przeciwpadaczkowe*
Badania farmakokinetyczne dotyczące potencjalnych interakcji diazepamu z lekami przeciwpadaczkowymi dostarczyły sprzecznych wyników. Obserwowano zarówno zmniejszenie, jak i zwiększenie, a także brak zmian stężenia leku.
Połączenie fenobarbitalu stosowanego jednocześnie z diazepamem może wykazywać addycyjny efekt na OUN. Wymagana jest szczególna ostrożność podczas ustalania dawki w początkowym okresie leczenia. Działania niepożądane mogą być bardziej wyraźne w przypadku pochodnych hydantoiny lub barbituranów. Istnieją doniesienia o wypieraniu diazepamu z połączeń z białkami osocza przez walproinian sodu (wzrost stężenia diazepamu w surowicy: zwiększone ryzyko wystąpienia senności).

*Opioidowe leki przeciwbólowe*
W przypadku opioidowych leków przeciwbólowych może dojść do nasilenia działania euforyzującego, co może prowadzić do nasilenia uzależnienia psychicznego.

Patrz punkt 4.9 - ostrzeżenia dotyczące innych środków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu.

*Hydroksymaślan sodu*
Należy unikać równoczesnego stosowania z diazepamem (nasila działanie hydroksymaślanu sodu).

*Inhibitory proteazy HIV*
Należy unikać równoczesnego stosowania z diazepamem (zwiększone ryzyko przedłużonej sedacji) - patrz poniżej *Zydowudyna.*

*Inne leki zwiększające działanie uspakajające dizaepamu*
Lofeksydyna, nabilon, disulfiram i leki zwiotczające mięśnie - baklofen i tyzanidyna.

*Leki przeciwnadciśnieniowe, rozszerzające naczynia i moczopędne*
Nasilenie działania hipotensyjnego w połączeniu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitory ACE), alfa-adrenolitykami, antagonistami receptora angiotensyny II, blokerami kanału wapniowego, lekami blokującymi neurony adrenergiczne, beta-adrenolitykami, moksonidyną, azotanami, hydralazyną, minoksydylem, nitroprusydkiem sodu i lekami moczopędnymi. Nasilenie działania uspakajającego w połączeniu z alfa-adrenolitykami lub moksonidyną.

*Leki zobojętniające sok żołądkowy*
Leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające wodorotlenek magnezu i glinu podawane z diazepamem mogą opóźniać jego wchłanianie, ale nie wpływają na zaabsorbowaną ilość, dlatego po podaniu pojedynczym mogą wpływać na szybkość działania, natomiast nie mają wpływu na stężenie we krwi po podaniu wielokrotnym.

*Leki dopaminergiczne*
Możliwe działanie antagonistyczne wobec lewodopy.

*Zydowudyna*
Diazepam zwiększa klirens zydowudyny.

*Doustne środki antykonecpcyjne zawierające estrogeny*
Mogą nasilać działanie diazepamu poprzez hamowanie jego metabolizmu.

*Teofilina*
Przyspiesza metabolizm diazepamu i może osłabiać jego działanie.

*Kofeina*
Jednoczesne stosowanie może osłabić działanie uspakajające i przeciwlękowe diazepamu.

*Ryfampicyna*
Jednocześnie stosowana ryfampicyna może nasilić eliminację diazepamu - może być konieczne dostosowanie dawek leku.

*Izoniazyd*
Może hamować wydalanie diazepamu i zwiększać stężenie diazepamu w surowicy.

*Digoksyna*
Diazepam podawany równocześnie z digoksyną może zmniejszać jej wydalanie przez nerki, a tym samym zwiększać jej toksyczność.

*Antykoagulanty*
Zmniejszają wiązanie diazepamu i desmetylodiazepamu z białkami osocza i powodują zwiększenie stężenia wolnej frakcji leku.

*Sok grejpfrutowy*
Hamowanie CYP3A4 może zwiększać stężenie diazepamu w osoczu (możliwe nasilenie sedacji i amnezji). Ta interakcja może mieć niewielkie znaczenie u osób zdrowych, ale nie jest jasne, czy inne czynniki, takie jak podeszły wiek czy marskość wątroby nie zwiększą ryzyka wystąpienie działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Badania na zwierzętach z zastosowaniem benzodiazepin wykazały niewielki wpływ na płód, w kilku badaniach odnotowano późne zaburzenia zachowania u potomstwa narażonego w okresie życia płodowego. Nie należy stosować produktu leczniczego w okresie ciąży, szczególnie w pierwszym i ostatnim trymestrze, o ile okoliczności bezwzględnie tego nie wymagają.

Diazepam przenika przez łożysko. Stwierdzono, że jego przyjmowanie w pierwszym trymestrze ciąży powoduje wzrost ryzyka wystąpienia wad wrodzonych.

W przypadku przepisywania leku kobietom w wieku rozrodczym, należy poinformować pacjentkę o konieczności skontaktowania się z lekarzem w celu przerwania leczenia w przypadkach, gdy pacjentka planuje ciążę bądź podejrzewa, że jest w ciąży.

Jeżeli, w uzasadnionych medycznie przypadkach, diazepam jest podawany w ostatnim trymestrze ciąży lub podczas porodu, z uwagi na działanie farmakologiczne leku należy spodziewać się u noworodka objawów takich jak: hipotermia, hipotonia, nieregularna częstość akcji serca płodu, osłabienie odruchu ssania, umiarkowana depresja oddechowa.

Należy pamiętać, że u noworodków, szczególnie u wcześniaków, układ enzymatyczny uczestniczący w metabolizmie leku nie jest w pełni rozwinięty.
U noworodków urodzonych przez matki, które przyjmowały długotrwale benzodiazepiny w ostatniej fazie ciąży, może rozwinąć się uzależnienie fizyczne oraz istnieje ryzyko pojawienia się objawów zespołu odstawiennego w okresie poporodowym.

Karmienie piersią
Nie należy stosować w okresie karmienia piersią (lek przenika do mleka matki).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Diazepam wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas stosowania leku oraz 24 godziny po jego zastosowaniu nie należy prowadzić pojazdów oraz wykonywać prac wymagających dobrej sprawności psychofizycznej.

Pacjentów należy pouczyć, że podobnie jak w przypadku wszystkich leków z tej grupy, stosowanie diazepamu może prowadzić do zaburzeń zdolności pacjenta do wykonywania czynności złożonych. Uspokojenie, niepamięć, zaburzenia koncentracji i czynności mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. W przypadku niedostatecznej ilości snu, prawdopodobieństwo zaburzeń czujności może być zwiększone (patrz punkt 4.5).
Należy dodatkowo poinformować pacjentów, że alkohol nasila zaburzenia oraz zalecić unikanie jego spożywania podczas leczenia.

## 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zmęczenie, senność i osłabienie mięśni, które są zazwyczaj zależne od dawki. Działania te występują głównie na początku leczenia i zwykle ustępują w trakcie stosowania produktu leczniczego.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowana została na podstawie następującej klasyfikacji: bardzo często (>1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość, trombocytopenia, limfocytoza z eozynofilią.

Zaburzenia psychiczne
Często: splątanie.
Rzadko: euforia, depresja, uczucie oszołomienia, zaburzenia libido (zwiększenie lub zmniejszenie), zwiększone lub zmniejszone łaknienie.
Częstość nieznana: ubóstwo emocjonalne, zmniejszenie czujności.

Mogą wystąpić reakcje paradoksalne, takie jak: niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, gniew, koszmary senne, omamy, psychozy, nietypowe zachowanie i inne zburzenia zachowania związane ze stosowanie benzodiazepin. W razie ich wystąpienia należy przerwać stosowanie leku. Objawy te występują częściej u dzieci i osób w podeszłym wieku.

Przewlekłe stosowanie (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do uzależnienia fizycznego - nagłe przerwanie może wywołać zespół odstawienny lub efekt „z odbicia" (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki nadużywania benzodiazepin (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego
Często: bóle i zawroty głowy, zmniejszenie sprawności intelektualnej, dyzartria, zmęczenie, senność.

Rzadko: nadpobudliwość, niepokój, bezsenność i zaburzenia snu, zaburzenia czucia, zaburzenia pamięci (niepamięć następcza może wystąpić przy stosowaniu dawek terapeutycznych, ryzyko wzrasta przy większych dawkach). Objawom niepamięci może towarzyszyć nietypowe zachowanie.
Częstość nieznana: ataksja (niezborność ruchowa), niewyraźna mowa, drżenie.

Zaburzenia oka
Rzadko: zaburzenia widzenia.
Częstość nieznana: podwójne widzenie, niewyraźne widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika
Częstość nieznana: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Zaburzenia serca
Rzadko: przyspieszenie czynności serca.
Częstość nieznana: niewydolność serca, w tym zatrzymanie akcji serca.

Zaburzenia naczyniowe
Częstość nieznana: niedociśnienie, depresja krążeniowa.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Rzadko: zaburzenia oddychania.
Częstość nieznana: depresja oddechowa, w tym niewydolność oddechowa.

Zaburzenia żołądka i jelit
Rzadko: nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, suchość błon śluzowych jamy ustnej.
Częstość nieznana: nadmierne wydzielanie śliny i inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: żółtaczka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: zaczerwienienie twarzy, wysypki skórne, świąd.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: zwiększenie napięcia mięśniowego, osłabienie mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Rzadko: krwiomocz, nietrzymanie moczu.
Częstość nieznana: zatrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Rzadko: zaburzenia miesiączkowania.

*Badanie diagnostyczne*
Rzadko: obniżenie ciśnienia tętniczego.
Częstość nieznana: nieregularna częstość akcji serca, zwiększenie aktywności transaminaz i fosfatazy alkalicznej.

*Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach*
Częstość nieznana: zwiększone ryzyko upadków i złamań zaobserwowano pacjentów w podeszłym wieku stosujących benzodiazepiny.

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 przedawkowania
Po przedawkowaniu benzodiazepin zwykle mogą wystąpić: zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, zaburzenia oddychania, narastająca senność, splątanie, spowolnienie ruchowe, dyzartria, podwójne widzenie, niekiedy podniecenie ruchowe, ataksja (niezborność ruchowa) i oczopląs. W okresie pobudzenia stwierdza się wygórowanie odruchów, występować mogą napady drgawkowe, w ciężkich zatruciach śpiączka.
Przedawkowanie diazepamu rzadko zagraża życiu, jeśli produkt leczniczy był przyjmowany jako jedyny, ale może prowadzić do arefleksji, bezdechu, niedociśnienia, 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.

Benzodiazepiny nasilają działanie innych środków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu.

Uwaga: zatrucie mieszane, zwłaszcza jednoczesne przyjęcie alkoholu, barbituranów może zagrażać życiu.

Postępowanie lecznicze:
Należy monitorować parametry życiowe pacjenta i wprowadzać środki wspomagające, których wymaga stan kliniczny pacjenta. W szczególności, w przypadku pojawienia się objawów krążeniowo-oddechowych lub ze strony ośrodkowego układu nerwowego, należy zastosować leczenie objawowe.

Dalszemu wchłanianiu się produktu leczniczego można zapobiec przez podanie w ciągu 1-2 godzin węgla aktywnego. Sennym pacjentom, którym podano węgiel, należy zapewnić drożność dróg oddechowych. W przypadku zatruć mieszanych można rozważyć płukanie żołądka, nie jest to jednak postępowanie rutynowe.

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 przyjmowania leków obniżających próg drgawkowy (np. trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych). W celu zapoznania się z dalszymi zaleceniami dotyczącymi prawidłowego stosowania flumazenilu, należy zapoznać się z materiałami informacyjnymi o leku.

Jeśli występuje pobudzenie, nie należy podawać barbituranów.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: anksjolityki, pochodne benzodiazepiny
Kod ATC: N05BA01

Diazepam jest lekiem anksjolitycznym, pochodną benzodiazepiny. Działa przede wszystkim na układ limbiczny i podwzgórze. Wykazuje niewielki wpływ na autonomiczny układ nerwowy.
Mechanizm działania diazepamu polega na łączeniu się ze specyficznym receptorem, związanym z kompleksem receptorowym aktywującym kanał chlorkowy. Diazepam zwiększa napływ jonów chlorkowych do wnętrza neuronu, co prowadzi do hiperpolaryzacji błon, a w efekcie do zahamowania czynności neuronu. Charakteryzuje się silnym działaniem przeciwdrgawkowym, przeciwlękowym i uspokajającym. Wykazuje również działanie nasenne. Ponadto wpływa rozluźniająco na mięśnie szkieletowe. Zmniejsza napięcie, lęk, drażliwość, pobudliwość i agresywność. Diazepam może powodować uzależnienie fizyczne i psychiczne, także podczas stosowania terapeutycznych dawek przez dłuższy czas.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym diazepam jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego (84-100%) - szybciej, jeżeli jednocześnie podaje się kwaśne potrawy i napoje (np. soki). Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 30-90 minut po podaniu doustnym.

Dystrybucja
Diazepam i jego metabolity w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza (98%). Diazepam i jego metabolity przenikają przez barierę krew-mózg i łożyska oraz do mleka matki w stężeniach około dziesięciokrotnie mniejszych niż stężenia w osoczu kobiety. Objętość dystrybucji wynosi 1-2 l/kg.

Metabolizm
Jest szybko metabolizowany w wątrobie do czynnych metabolitów: demetylodiazepamu (nordiazepamu), oksazepamu i temazepamu. Metabolizm oksydacyjny diazepamu zachodzi przy udziale izoenzymów CYP3A i CYP2C19. Oksazepam i temazepam ulegają następnie sprzęganiu z kwasem glukuronowym..

Eliminacja
Po podaniu doustnym krzywa zależności stężenia diazepamu w osoczu od czasu jest dwufazowa, z początkową szybką i ekstensywną fazą dystrybucji i przedłużoną fazą końcowej eliminacji (okres półtrwania do 48 godzin). Okres półtrwania w fazie eliminacji czynnego metabolitu N-demetylodiazepamu wynosi do 100 godzin. Diazepam i jego metabolity wydalane są głównie w moczu, przede wszystkim w postaci sprzężonej. Klirens diazepamu wynosi 20-30 ml/min.
Stan równowagi dynamicznej metabolitów osiągany jest po 2 tygodniach.
Wydalanie metabolitów w postaci nieczynnych połączeń z kwasem glukuronowym następuje przez nerki, mniej niż 1% zostaje wydalone w postaci niezmienionej.

Farmakokinetyka w szczególnych przypadkach klinicznych
Okres półtrwania w fazie eliminacji może ulec wydłużeniu u noworodków, pacjentów w podeszłym wieku i u osób z chorobami wątroby. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania diazepamu nie ulega zmianie.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt diazepam działa na układ limbiczny, wzgórze i podwzgórze, wywołując uspokojenie. Zwierzęta, którym podawano duże dawki diazepamu wykazywały przemijającą ataksję. Długotrwałe doświadczenia na szczurach nie wykazały zaburzeń wewnątrzwydzielniczych. Doustna dawka $LD_{50}$ diazepamu u myszy wynosi 720 mg/kg i 1240 mg/kg u szczurów.

Wpływ na płodność
Badania na szczurach dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały zmniejszenie liczby ciąż i przeżywalności potomstwa, po podaniu doustnym dawek 100 mg/kg/dobę, przed oraz w trakcie zapłodnienia, ciąży i laktacji.

Teratogenność

Działanie teratogenne stwierdzono u myszy w dawkach 45-50 mg/kg, 100 mg/kg i 140 mg/kg/dobę, jak również u chomików w dawce 280 mg/kg. Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów w dawce 80 mg/kg/dobę i300 mg/kg/dobę i u królików w dawce 20 mg/kg/dobę i 50 mg/kg/dobę.

Mutagenność
Wiele przeprowadzonych badań dostarczyło niepewnych dowodów potencjalne działanie mutagenne w wysokich stężeniach, które jednak znacznie przewyższały dawki terapeutyczne u ludzi.

Działanie rakotwórcze
W badaniach rakotwórczości stwierdzono zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby po doustnym podaniu diazepamu w dawkach 6 i 12 razy większych niż zalecane dawki u ludzi. Działanie rakotwórcze po podaniu doustnym diazepamu badano u kliku gatunków gryzoni. Stwierdzono zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby u samców myszy. Zaobserwowano nieznaczny wzrost częstości występowania nowotworów u samic myszy, szczurów, chomików lub myszoskoczków.

Część wyników testów genotoksyczności wskazuje na możliwość działania mutagennego diazepamu w dawkach przekraczających stosowane u ludzi. Badania wpływu diazepamu, w dawkach zacznie przekraczających stosowane u ludzi, na reprodukcję i rozwój potomstwa wykazały zmniejszenie liczby zwierząt ciężarnych, zmniejszenie przeżywalności potomstwa oraz wady rozwojowe.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karmeloza sodowa
Glinu magnezu krzemian
Makrogolu ester cetostearylowy
Sodu benzoesan (E211)
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E216)
Kwas winowy
Aromat malinowy
Czerwień koszenilowa (E124)
Sacharoza
Etanol 96%
Woda oczyszczona

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brunatnego w tekturowym pudełku.
1 butelka 100 g

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

Bez specjalnych wymagań.
Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medana Pharma SA
ul. Wł. Łokietka 10
98-200 Sieradz

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2640

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.07.1986 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.11.2014 r.

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

25.07.2016 r.