

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diazepam STADA 5 mg tablety

Diazepam STADA 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje diazepamum 5 mg

Jedna tableta obsahuje diazepamum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 156,85 mg laktózy.

Jedna tableta obsahuje 152,10 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá, kulatá, plochá tableta o průměru 8,0 mm, na jedné straně s "5" a na druhé straně s půlicí rýhou.

Bílá až téměř bílá, kulatá, plochá tableta o průměru 8,0 mm, na jedné straně s "10" a na druhé straně s půlicí rýhou.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

- symptomatická léčba úzkosti

Benzodiazepiny jsou indikovány pouze tehdy, je-li porucha závažná, vyřazuje pacienta z běžné činnosti, nebo jej vystavuje extrémnímu stresu.

- symptomatická léčba abstinčního alkoholového syndromu

Dospělí a děti od 6 let

- symptomatická léčba spasmů kosterního svalstva (zánět svalů nebo kloubů, trauma), včetně spasticity způsobené poruchami horních motorických neuronů (jako je dětská mozková obrna, paraplegie a také atetóza a stiff-person syndrom)

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka se má přizpůsobit každému konkrétnímu onemocnění. Léčbu je třeba zahájit s nejnižší účinnou dávkou a poté ji postupně zvyšovat, dokud není dosaženo optimálního účinku.

Protože v České republice není k dispozici žádný léčivý přípravek obsahující diazepam v síle 2 mg, je třeba léčbu zahajovat dávkou 2,5 mg. Dávka 2,5 mg se docílí podáním půlky 5mg tablety.

Dospělí

Úzkost

- Obvyklá dávka: 2 mg až 5 mg diazepamů dvakrát až třikrát denně.
- Maximální dávka: V závažných případech může být dávka postupně zvýšena až na 30 mg diazepamů denně podávaných ve 2 až 4 dílčích dávkách upravených dle individuálních potřeb.
- Má se použít nejnižší dávka, která umožní kontrolovat příznaky.
- Léčba plnou dávkou nemá překročit 4 týdny.
- Dlouhodobé chronické užívání se nedoporučuje.
- Léčba se má vždy snižovat postupně. Pacienti, kteří užívají benzodiazepiny delší dobu, mohou vyžadovat delší období, během něhož se dávky snižují.

Kontrola svalových spasmů

- Svalové spasmy: Až 15 mg diazepamů denně ve 2 až 4 dílčích dávkách.
- Léčba spasticity horního motoneuronu (jako je dětská mozková obrna) ve vybraných případech: V případě potřeby může být dávka titrována až do maximální dávky 60 mg diazepamů denně podávaných ve 3 až 4 dílčích dávkách.

Abstinční příznaky při závislosti na alkoholu

- První den: 5 mg až 20 mg diazepamů (tuto dávku lze v případě nutnosti podat během 2 až 4 hodin ještě jednou), nebo 10 mg diazepamů třikrát až čtyřikrát během dne. Po prvním dni se dávka obvykle sníží na 5 mg diazepamů třikrát až čtyřikrát denně podle potřeby.
- V těžkých případech může být použita nasycovací dávka 10 mg diazepamů každou hodinu, dokud není pacient v lehké sedaci a asymptomatický, což obvykle bývá dávka 50 až 80 mg. Léčba má probíhat v nemocničním prostředí a pacient má být patřičně sledován.

Zvláštní populace:

Jedinci spadající do níže uvedených skupin pacientů je zapotřebí na začátku léčby pravidelně kontrolovat. Monitorování během léčby je nezbytné kvůli minimalizaci dávky a/nebo četnosti podávání, aby se zabránilo předávkování v důsledku akumulace, například u dětí a dospívajících, starších pacientů a pacientů s poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Děti od 6 let a dospívající

Podávání dětem od 6 let a dospívajícím je možné pouze ze závažných zdravotních důvodů. Poločas diazepamů může být u dětí prodloužen. Dávku je třeba snížit a individuálně upravit.

- Obvyklá dávka: 0,1–0,3 mg/kg tělesné hmotnosti/den podávaných ve dvou až čtyřech dílčích dávkách. Léčba má být zahájena s nejnižší možnou dávkou, která se postupně zvyšuje podle potřeby a tolerance.

Děti do 6 let

Diazepam STADA se nedoporučuje podávat dětem do 6 let kvůli možným potížím s polykáním. Pro mladší děti mohou být k dispozici vhodnější lékové formy.

Pokud by však bylo zvažováno podávání dětem do 6 let, lze k němu přistoupit pouze po rozhodnutí lékaře a pod přísným dohledem lékaře specialisty (pediatra, neurologa, psychiatra, anesteziologa a lékaře pracujícího v oblasti intenzivní péče), který určí dávku.

Starší pacienti

Léčbu je třeba zahájit s nejnižší možnou dávkou (2,0 až 2,5 mg jednou nebo dvakrát denně) a postupně dávku zvyšovat podle potřeby a tolerance.

Tito pacienti mají být na začátku léčby pravidelně kontrolováni, aby se dávka a/nebo frekvence podávání snížila na minimum a zabránilo se předávkování v důsledku akumulace.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky obvykle není nutná. Při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je však třeba opatrnosti.

U pacientů s poruchou ledvin v terminálním stadiu je třeba se vyvarovat podávání benzodiazepinů s aktivními metabolity, jako je diazepam.

Porucha funkce jater

Tito pacienti mají dostat sníženou dávku a mají být na začátku léčby pravidelně kontrolováni, aby se dávka a/nebo frekvence podávání snížila na minimum a zabránilo se předávkování v důsledku akumulace.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nesmí být léčeni diazepamem kvůli riziku jaterní encefalopatie (viz bod 4.3).

Pacienti s nadváhou

Různé studie ukázaly, že u pacientů s nadváhou ve srovnání s pacienty s normální tělesnou hmotností se mění kinetika diazepamu. Oproti pacientům s normální tělesnou hmotností je u pacientů s nadváhou zapotřebí výrazně delší doba léčby, než se při dlouhodobé léčbě dostaví maximální účinek. Obdobně, terapeutický účinek a nežádoucí účinky včetně abstinčních příznaků, se mohou u pacientů s nadváhou vyskytnout po delší době po vysazení dlouhodobější léčby (viz bod 5.2).

Délka léčby

Délka léčby úzkosti má být co nejkratší (viz bod 4.4). Pacienta je třeba pravidelně vyšetřovat, aby bylo možné posoudit nutnost další léčby, zejména v případě, kdy je pacient bez příznaků. Obecně platí, že léčba nesmí trvat déle než 8 až 12 týdnů, včetně postupného snižování dávky.

V některých případech může být nezbytně nutné maximální dobu léčby prodloužit; v tomto případě má být stav pacienta znovu posouzen lékařem specialistou.

Účinnost dlouhodobé léčby (>6 měsíců) nebyla v systematických klinických studiích hodnocena.

Způsob podání

Perorální podání.

Tento přípravek se obvykle užívá odpoledne nebo večer.

Postupné snižování dávky

Léčba má vždy končit postupným snižováním dávky. Pacienti, kteří užívají benzodiazepiny delší dobu, mohou vyžadovat delší období, během něhož se dávky snižují.

4.3 Kontraindikace

Diazepam je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na diazepam nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- s myasthenia gravis
- s těžkou respirační insuficiencí
- se syndromem spánkové apnoe
- s těžkou jaterní insuficiencí (riziko encefalopatie).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Benzodiazepiny se nemají používat samostatně k léčbě deprese nebo úzkosti spojené s depresí (u těchto pacientů mohou usnadnit spáchání sebevraždy).

Amnézie

Anterográdní amnézie se může objevit (viz také bod 4. 8), i pokud se benzodiazepiny používají v normálním rozmezí dávek, ačkoli je pozorována zejména při vysokých dávkách. Amnestické účinky mohou být spojeny s nevhodným chováním.

Délka léčby

Délka léčby úzkosti má být co nejkratší (viz bod 4.2) a nesmí trvat déle než 8-12 týdnů, včetně doby postupného snižování dávky. K delšímu podávání se nemá přistupovat bez přehodnocení stavu pacienta.

Může být vhodné pacienta při zahájení léčby informovat, že léčba bude časově omezená, a přesně vysvětlit, jak se bude dávka postupně snižovat. Kromě toho je důležité, aby si byl pacient vědom možnosti rebound fenoménu, což minimalizuje úzkost z těchto příznaků, pokud by se vyskytly během vysazení léčivého přípravku. Pokud se užívají benzodiazepiny s dlouhotrvajícím účinkem, je důležité varovat před převedením na benzodiazepin s krátkodobým účinkem, protože se mohou objevit abstinenční příznaky.

Psychiatrické a paradoxní reakce

Při užívání benzodiazepinů byly hlášeny paradoxní reakce (jako je neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, zuřivost, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a další nežádoucí poruchy chování). Tyto účinky mohou být pozorovány častěji při léčbě dětí a starších pacientů a jejich výskyt je důvodem k přerušení léčby.

Souběžné užívání alkoholu / látek tlumících CNS

Je třeba vyhnout se současnému užívání diazepamem s alkoholem a/nebo látkami tlumícími CNS. Souběžné užívání může zvýšit klinické účinky diazepamem, včetně těžké sedace, klinicky relevantní respirační a/nebo kardiovaskulární deprese (viz bod 4.5 a 4.9).

Užívání alkoholu nebo drog v anamnéze

Diazepam je nezbytné užívat s mimořádnou opatrností u pacientů s anamnézou alkoholové nebo drogové závislosti.

Je zapotřebí vyvarovat se podávání diazepamem pacientům se závislostí na látkách tlumících CNS včetně alkoholu, s výjimkou léčby akutních abstinenčních reakcí.

Monitorování během léčby je nezbytné kvůli minimalizaci dávky a/nebo četnosti podávání, aby se zabránilo předávkování z důvodu akumulace.

Pokud se používají benzodiazepiny s dlouhodobým účinkem, je důležité varovat před převedením na benzodiazepin s krátkodobým účinkem, protože se mohou vyvinout abstinenční příznaky.

Riziko plynoucí ze současného užívání opioidů

Současné užívání diazepamem a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí.

Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné látky, jako je diazepam, spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat diazepam současně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na co nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele (je-li to relevantní), aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Tolerance

Při opakovaném užívání benzodiazepinů po dobu několika týdnů může dojít k určité ztrátě jejich hypnotických účinků.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost diazepamem u pediatrických pacientů ve věku do 6 měsíců nebyla stanovena.

Diazepam má být podáván dětem s mimořádnou opatrností a pouze v případě, když nejsou k dispozici jiné terapeutické alternativy.

U dětí je zvýšená citlivost centrálního nervového systému na účinky benzodiazepinů. V této skupině pacientů by neúplný metabolismus mohl zrušit nebo snížit tvorbu neaktivních metabolitů. Délka léčby u dětí musí být co nejkratší.

Zvláštní skupiny pacientů

Nižší dávka se doporučuje také u pacientů s chronickou respirační insuficiencí kvůli riziku respirační deprese.

Starším a oslabeným pacientům se má podat snížená dávka (viz bod 4.2).

V případě poruchy jater je nutné snížit dávku. Během dlouhodobé léčby se doporučuje kontrolovat krevní obraz a jaterní funkce.

Náhlé přerušení léčby diazepamem u pacientů s epilepsií může vést ke status epilepticus.

Diazepam je třeba používat s opatrností u pacientů se srdečním nebo respiračním selháním v anamnéze.

Závislost

Léčba benzodiazepiny může vést k rozvoji psychické nebo fyzické závislosti (viz bod 4.8). Riziko se zvyšuje s dávkou a délkou léčby; je také větší u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu nebo drog nebo u pacientů s výraznými poruchami osobnosti.

Vysazení

Pokud se rozvine fyzická závislost, bude náhlé ukončení léčby doprovázeno abstinenčními příznaky. Ty mohou zahrnovat bolest hlavy, bolest svalů, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V závažných případech se mohou objevit následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperakuze, necitlivost a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty.

Rebound úzkosti

Přechodný syndrom, kdy se příznaky, které vedly k léčbě benzodiazepinem, mohou při vysazení léčby objevit v zesílené formě. Syndrom může být doprovázen dalšími reakcemi, včetně změn nálady, úzkosti nebo poruch spánku a neklidu. Vzhledem k tomu, že riziko abstinenčních jevů/rebound fenoménu je vyšší po náhlém přerušení léčby, doporučuje se dávkování snižovat postupně.

Pomocné látky

Diazepam STADA obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Pokud se diazepam užívá s jinými centrálně působícími látkami, je třeba pečlivě zvážit farmakologii použitých látek, zejména u sloučenin, které mohou zesílit nebo jejichž účinek může být zesílen působením diazepamem; jsou to např. neuroleptika, anxiolytika/sedativa, hypnotika, antidepresiva, antiepileptika, sedativní antihistaminika, antipsychotika, anestetika k celkové anestezii a opioidní analgetika. Současné užívání může zesílit sedativní účinky a způsobit útlum respiračních a kardiovaskulárních funkcí.

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

Během léčby diazepamem se nemá konzumovat alkohol, neboť navozuje aditivní inhibici CNS a zesiluje sedaci (viz bod 4.4).

Kombinace s látkami tlumícími CNS

Buprenorfin

Kombinace buprenorfinu s benzodiazepiny může způsobit úmrtí v důsledku respirační deprese. Je třeba se vyvarovat případného zneužití. Pokud je současné užívání nutné, je zapotřebí zvážit snížení dávky jedné nebo obou látek.

Opioidy

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzné látky, jako je diazepam, spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Klozapin

Mechanismus: Farmakodynamický synergismus.

Účinek: Těžká hypotenze, respirační deprese, bezvědomí a potenciálně fatální respirační a/nebo srdeční zástava. Proto se současné užívání nedoporučuje a je třeba se mu vyhnout.

Opioidní analgetika

Souběžné užívání opioidních analgetik může podporovat rozvoj psychické závislosti v důsledku zvýšení euforických účinků.

Fenobarbital

Mechanismus: Aditivní inhibice CNS.

Účinek: Zvýšené riziko sedace a respirační deprese.

Další centrálně působící látky, jako jsou opiové alkaloidy a deriváty používané k potlačení kašle, barbituráty, baklofen, thalidomid, pizotifen a centrálně působící antihypertenziva, mohou zesílit nebo jejich účinek může být zesílen působením diazepamu.

Zvláštní opatrnost při souběžném používání

Myorelaxancia (suxamethonium, tubokurarin)

Mechanismus: Možný farmakodynamický antagonismus.

Účinek: Modifikovaná intenzita neuromuskulární blokády.

Theofylin

Mechanismus: Navrhovaným mechanismem je kompetitivní vazba theofylinu na adenosinové receptory v mozku.

Účinek: Působení proti farmakodynamickým účinkům diazepamu, např. snížení sedace a psychomotorické účinky.

Farmakokinetické interakce

Diazepam je metabolizován hlavně na farmakologicky aktivní metabolity N-desmethyldiazepam, 3-hydroxydiazepam (temazepam) a oxazepam. Oxidační metabolismus diazepamu je zprostředkován izoenzymy CYP2C19 a CYP3A. Výsledky studií *in vivo* u dobrovolníků potvrdily výsledky pozorované *in vitro*.

Oxazepam a temazepam jsou dále konjugovány s kyselinou glukuronovou. Substráty CYP3A4 a/nebo CYP2C19 mohou potenciálně změnit farmakokinetiku diazepamu. Látky jako atazanavir, cimetidin, ketokonazol, fluvamin, fluoxetin, omeprazol, disulfiram, isoniazid, propranolol, tiklopidin a rifampicin inhibují CYP3A a CYP2C19 a mohou zesílit působení diazepamu ve smyslu zvýšené a prodloužené sedace. Induktory enzymů, jako je rifampicin, *Hypericum perforatum* a některá antiepileptika, mohou podstatně snižovat plazmatické koncentrace diazepamu.

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku diazepamu

Souběžné užití se nedoporučuje

Induktory

Karbamazepin

Mechanismus: Karbamazepin je známý induktor CYP3A4 a zvyšuje jaterní metabolismus diazepamu. To může mít za následek až trojnásobně vyšší plazmatickou clearance a kratší poločas diazepamu.

Účinek: Snížený účinek diazepamu.

Fenobarbital

Mechanismus: Fenobarbital je známý induktor CYP3A4 a zvyšuje jaterní metabolismus diazepamu.

Účinek: Snížení účinku diazepamu.

Fenytoin

Mechanismus: Fenytoin je známý induktor CYP3A4 a zvyšuje jaterní metabolismus diazepamu.

Účinek: Snížení účinku diazepamů.

Rifamyciny (rifampicin)

Mechanismus: Rifampicin je silný induktor CYP3A4 a podstatně zvyšuje jaterní metabolismus a clearance diazepamů. Ve studii se zdravými subjekty, jimž bylo podáváno 600 mg nebo 1,2 g rifampicinu denně po dobu 7 dnů, byla clearance diazepamů zvýšena asi čtyřnásobně. Současné podávání rifampicinu vede k podstatně sníženým koncentracím diazepamů.

Účinek: Snížený účinek diazepamů. Je třeba vyhnout se souběžnému užívání rifampicinu a diazepamů.

Inhibitory

Antivirotika (atazanavir, ritonavir, delavirdin, efavirenz, indinavir, nelfinavir, sachinavir)

Mechanismus: Antivirotika mohou inhibovat metabolickou dráhu CYP3A4 diazepamů.

Účinek: Zvýšené riziko sedace a respirační deprese. Proto je třeba vyhnout se souběžnému užívání, nebo snížit dávku diazepamů.

Azoly (flukonazol, ketokonazol, vorikonazol)

Mechanismus: Zvýšená plazmatická koncentrace benzodiazepinů způsobená inhibicí metabolické dráhy CYP3A4 a/nebo CYP2C19.

Flukonazol: Podávání 400 mg flukonazolu první den a 200 mg druhý den zvýšilo AUC jedné 5mg perorální dávky diazepamů 2,5krát a prodloužilo poločas z 31 hodin na 73 hodin.

Ketokonazol: Ketokonazol může zvýšit účinek diazepamů a zvýšit riziko ospalosti.

Vorikonazol: Ve studii se zdravými subjekty bylo zjištěno, že po podání 400 mg vorikonazolu dvakrát denně první den a 200 mg dvakrát denně druhý den se zvýšila AUC jedné perorální dávky 5 mg diazepamů 2,2krát a poločas se prodloužil z 31 hodin na 61 hodin.

Účinek: Zvýšené riziko nežádoucích účinků a toxicity benzodiazepinů. Je třeba vyhnout se souběžnému užívání, nebo snížit dávku diazepamů.

Fluvoxamin

Mechanismus: Fluvoxamin inhibuje CYP3A4 i CYP2C19, což vede k inhibici oxidačního metabolismu diazepamů. Současné podávání fluvoxaminu má za následek zvýšený poločas a přibližně 190% zvýšení plazmatických koncentrací (AUC) diazepamů.

Účinek: Ospalost, snížený psychomotorický výkon a paměť. Přednostně mají být použity benzodiazepiny, které jsou metabolizovány neoxidační cestou.

Zvláštní opatrnost při souběžném podávání

Induktory

Kortikosteroidy

Mechanismus: Chronické užívání kortikosteroidů může způsobit zvýšený metabolismus diazepamů způsobený indukci izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 nebo enzymů odpovědných za glukuronidaci.

Účinek: Snížení účinků diazepamů.

Inhibitory

Cimetidin

Mechanismus: Cimetidin inhibuje jaterní metabolismus diazepamů, snižuje jeho clearance a prodloužuje jeho poločas. V jedné studii, kde bylo podáváno 300 mg cimetidinu čtyřikrát denně po dobu 2 týdnů, bylo zjištěno, že kombinovaná plazmatická hladina diazepamů a jeho aktivního metabolitu desmethyl diazepamů byla zvýšena o 57 %, ale reakční časy a jiné motorické testy a testy intelektu zůstaly nedotčeny.

Účinky: Zvýšené působení diazepamů a zvýšené riziko ospalosti. Může být nezbytné snížit dávku diazepamů.

Disulfiram

Mechanismus: Snížený metabolismus diazepamů vede k prodloužení poločasu a zvýšení plazmatické koncentrace diazepamů. Eliminace N-desmethylových metabolitů diazepamů se zpomaluje, což může vést k výrazným sedativním účinkům.

Účinek: Zvýšené riziko inhibice CNS, jako je sedace.

Esomeprazol

Mechanismus: Esomeprazol inhibuje metabolickou dráhu CYP2C19 diazepamem. Současné podávání ezomeprazolu má za následek prodloužený poločas a zvýšení plazmatických koncentrací (AUC) diazepamem přibližně o 80 %.

Účinek: Zvýšení účinku diazepamem. Může být nezbytné snížit dávku diazepamem.

Fluoxetin

Mechanismus: Fluoxetin inhibuje metabolismus diazepamem prostřednictvím CYP2C19 a dalších cest, což vede ke zvýšení plazmatických koncentrací a snížení clearance diazepamem.

Účinek: Zvýšený účinek diazepamem. Současné užívání je třeba pečlivě monitorovat.

Grapefruitová šťáva

Mechanismus: Grapefruitová šťáva je považována za inhibitor CYP3A4 a zvyšuje plazmatickou koncentraci diazepamem. C_{max} se zvyšuje 1,5krát a AUC 3,2krát.

Účinek: Možné zvýšení účinku diazepamem.

Isoniazid

Mechanismus: Isoniazid inhibuje metabolickou dráhu CYP2C19 a CYP3A4 diazepamem.

Současné podávání 90 mg isoniazidu dvakrát denně po dobu 3 dnů vedlo k prodloužení poločasu eliminace diazepamem a ke zvýšení plazmatické koncentrace (AUC) diazepamem o 35 %.

Účinek: Zvýšení účinku diazepamem.

Itrakonazol

Mechanismus: Zvýšená plazmatická koncentrace diazepamem způsobená inhibicí metabolické dráhy CYP3A4. Ve studii u zdravých subjektů, jimž byla podávána dávka 200 mg itrakonazolu denně po dobu 4 dnů, se AUC po jedné 5 mg perorální dávce diazepamem zvýšila asi o 15 %, ale klinicky významná interakce stanovená psychomotorickými výkonnostními testy nebyla prokázána.

Účinek: Možné zvýšení účinku diazepamem.

Omeprazol

Mechanismus: Omeprazol inhibuje metabolickou dráhu CYP2C19 diazepamem. Omeprazol prodlužuje eliminační poločas diazepamem a zvyšuje plazmatické koncentrace (AUC) diazepamem. Účinek je pozorován u rychlých metabolizátorů CYP2C19, ale nikoli u pomalých metabolizátorů s nízkou clearance diazepamem.

Účinky: Zvýšení účinků diazepamem. Může být nezbytné snížit dávku diazepamem.

Perorální antikoncepce

Mechanismus: Inhibice oxidačního metabolismu diazepamem.

Účinek: Zvýšení účinků diazepamem.

Další

Cisaprid

Mechanismus: Zrychlená absorpce diazepamem.

Účinek: Dočasné zvýšení sedativních účinků perorálně podávaného diazepamem.

Ketamin

Mechanismus: Vzhledem k podobným oxidačním procesům diazepamem kompetitivně inhibuje metabolismus ketaminu.

Premedikace diazepamem vede k prodlouženému poločasu ketaminu a ke zvýšení účinku.

Účinek: Zvýšená sedace.

Levodopa

Mechanismus: Není znám.

Účinek: U malého počtu případů mělo současné užívání levodopy s diazepamem za následek snížení účinků levodopy.

Kyselina valproová

Mechanismus: Valproát vytěsňuje diazepam z jeho vazebných míst na albuminu v plazmě a inhibuje jeho metabolismus.

Účinek: Zvýšené sérové koncentrace diazepamu.

Současné užívání diazepamu a kyseliny valproové zvyšuje riziko psychóz.

Účinky diazepamu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Fenytoin

Mechanismus: Metabolismus fenytoinu může být diazepamem v nepředvídatelném rozsahu zvýšen, snížen nebo zůstat nezměněn.

Účinek: Zvýšená nebo snížená sérová koncentrace fenytoinu. Při přidávání nebo vysazování diazepamu mají být pečlivěji sledovány koncentrace fenytoinu.

Perorální antikoncepce

Mechanismus – účinek na perorální antikoncepci: Je známo, že společné podávání diazepamu a kombinované perorální antikoncepce způsobuje krvácení mimo cyklus. Mechanismus této reakce není znám.

Účinek na perorální antikoncepci: Krvácení mimo cyklus, ale nebylo hlášeno žádné selhání antikoncepce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů z kohortových studií naznačuje, že expozice benzodiazepinu v prvním trimestru není spojena se zvýšeným rizikem závažných malformací. Některé časné případové epidemiologické studie však zjistily zvýšené riziko rozštěpů rtu a patra. Údaje ukázaly, že riziko vzniku rozštěpu rtu a patra po expozici matek benzodiazepinům je nižší než 2/1 000; v běžné populaci je očekávaná četnost těchto vad přibližně 1/1 000.

Při léčbě vysokou dávkou benzodiazepinů během druhého a/nebo třetího trimestru těhotenství byl zjištěn nižší počet aktivních pohybů plodu a variabilita srdečního rytmu plodu.

Pokud je z klinických důvodů nutná léčba v posledním trimestru, je možné i při nízkých dávkách pozorovat „floppy infant syndrom“, jako je axiální hypotonie nebo potíže se sáním, které vedou k nízkému přírůstku tělesné hmotnosti. Tyto známky jsou reverzibilní, ale mohou v závislosti na poločasu přípravku trvat 1-3 týdny. Při vysokých dávkách se může u novorozenců objevit respirační deprese nebo apnoe a hypotermie. Navíc mohou být u novorozence několik dní po narození pozorovány příznaky z vysazení doprovázené hyperexcitabilitou, agitovaností a třesem i v případech, kdy „floppy infant syndrom“ nebyl pozorován. Výskyt příznaků z vysazení po narození závisí na poločasu látky.

Dále je třeba vzít v úvahu, že u novorozenců (zejména u předčasně narozených dětí) ještě není plně vyvinut enzymový systém podílející se na degradaci látky.

Před užitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Diazepam se nemá užívat během těhotenství, pokud není pacientka pod přísným lékařským dohledem.

Kojení

Diazepam se vylučuje do mateřského mléka. Diazepam se nemá užívat v období kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sedace, amnézie a zhoršené motorické schopnosti mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

V případě nedostatečného spánku se mohou zvýšit poruchy pozornosti (viz bod 4.5).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou únava, ospalost a emoční oploštělost a svalová slabost. Tyto nežádoucí účinky obvykle souvisejí s dávkou. Vyskytují se převážně na začátku léčby, ale při opakovaném podávání obvykle vymizí.

Mohou se také vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Poruchy krve a lymfatického systému

Byly hlášeny ojedinělé případy krevní dyskrázie a agranulocytózy.

Psychiatrické poruchy

Zmatenost, emoční chudost, snížená bdělost, deprese, zvýšené nebo snížené libido.

Psychiatrické a paradoxní reakce, jako je neklid, podrážděnost, agresivita, bludy, zuřivost, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a další nežádoucí účinky týkající se chování. Diazepam se má vysadit, pokud se takové příznaky objeví. Je pravděpodobnější, že se vyskytnou u dětí a starších osob.

Chronické užívání (i při terapeutických dávkách) může vést k rozvoji fyzické závislosti. Jakmile se vyvine fyzická závislost, bude náhlé ukončení léčby doprovázeno abstinenčními příznaky (viz bod 4.4). Může dojít k psychické závislosti. Byly hlášeny případy zneužívání benzodiazepinů.

Poruchy nervového systému

Ataxie, dysartrie, bolest hlavy, třes, závrať. Anterográdní amnézie se může objevit při terapeutickém dávkování, riziko se zvyšuje při vyšších dávkách. Amnestické účinky mohou být spojeny s nevhodným chováním.

Oční poruchy

Diplopie, rozmazané vidění.

Poruchy ucha a labyrintu

Závrať.

Srdeční poruchy

Srdeční selhání včetně srdeční zástavy.

Cévní poruchy

Hypotenze, cirkulační útlum.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Respirační deprese včetně zástavy dýchání.

Gastrointestinální poruchy

Nauzea, sucho v ústech, nadměrné slinění, zácpa a další gastrointestinální poruchy.

Poruchy jater a žlučových cest

Žloutenka (velmi vzácně).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Nejčastějšími reakcemi jsou kožní vyrážka, kopřivka, svědění a erytematózní vyrážka.

Ve většině případů závažných kožních reakcí (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza a erythema multiforme) byly za důležité zavádějící faktory považovány současně užívané léčivé přípravky a pacienti se zhoršeným celkovým stavem.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Svalová slabost.

Poruchy ledvin a močových cest
Inkontinence, retence moči.

Vyšetření

Změna tepové frekvence, zvýšení aminotransferáz (velmi vzácné) a zvýšení alkalické fosfatázy v krvi.

Poranění, otravy a procedurální komplikace

U starších pacientů užívajících benzodiazepiny existuje zvýšené riziko pádů a souvisejících zlomenin.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

U všech případů předávkování je třeba posoudit, zda byly užity i další látky, například při pokusu o sebevraždu. Příznaky předávkování jsou výraznější v přítomnosti alkoholu nebo látek tlumících centrální nervový systém.

Příznaky

Benzodiazepiny mohou způsobit ospalost, ataxii, dysartrii, nystagmus. Předávkování diazepamem je zřídka život ohrožující, pokud se diazepam užívá samostatně, ale může vyvolat areflexii, apnoe, hypotenzi, kardiorepirační depresi a kóma. Pokud dojde ke kómatu, obvykle trvá několik hodin, ale může být prodloužené a cyklicky se opakovat, zejména u starších osob. Útlum respirace způsobený benzodiazepiny je závažnější u pacientů s respiračním onemocněním. Benzodiazepiny zvyšují účinky jiných látek tlumících CNS včetně alkoholu.

Léčba

Monitorování životních funkcí pacientů a podpůrná opatření se mají provádět v souladu s klinickým stavem pacienta. Pacienti mohou vyžadovat symptomatickou léčbu kardiovaskulárních a respiračních účinků a účinků týkající se centrálního nervového systému. Ke snížení absorpce v časných stádiích intoxikace je možné během 1-2 hodin po požití zahájit léčbu aktivním uhlím. Pokud je pacient v bezvědomí, je zapotřebí podávat aktivní uhlí s ochranou dýchacích cest. V případě smíšeného požití je třeba zvážit laváž žaludku, ačkoli se nejedná o rutinní opatření.

Použití flumazenilu, specifického antagonisty benzodiazepinových receptorů, lze zvážit, pokud je deprese centrálního nervového systému závažná. Flumazenil je třeba podávat pouze za pečlivé monitorace pacienta. Vzhledem ke krátkému poločasu flumazenilu (přibližně 1 hodina) je nezbytné sledovat klinický stav pacienta. Flumazenil se má podávat s mimořádnou opatrností v případě smíšené intoxikace s látkami, které snižují práh pro vznik záchvatů (např. tricyklická antidepresiva).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anxiolytika, benzodiazepinové deriváty, kód ATC: N05BA01.

Benzodiazepiny mají anxiolytické, hypnosedativní, myorelaxační a antikonvulzivní účinky. Benzodiazepiny zesilují neuronální inhibiční vlastnosti neurotransmiteru gamaaminomáselné kyseliny (GABA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Diazepam je rychle a úplně absorbován z gastrointestinálního traktu, vrcholové plazmatické koncentrace jsou dosaženy během asi 30-90 minut po perorálním podání. Absorpce se zpozdí a sníží při podávání se středně tučným jídlem. V přítomnosti jídla jsou průměrné prodlevy přibližně 45 minut, oproti tomu při užití nalačno je to 15 minut. Průměrná doba pro dosažení vrcholových koncentrací se v přítomnosti jídla zvyšuje přibližně na 2,5 hodiny ve srovnání s 1,25 hodiny při podání nalačno. To má za následek průměrný pokles C_{max} o dalších 20 % navíc k 27% poklesu AUC (rozsah 15-50 %) při podávání s jídlem.

Distribuce

Po perorálním podání 5 mg diazepam je po ½ až 1 hodině dosaženo maximální sérové koncentrace přibližně 176 ng/ml. Další distribuce vykazuje znatelný pokles plazmatické koncentrace, který trvá 2 až 4 hodiny. Diazepam a jeho metabolity jsou vysoce vázány na plazmatické proteiny (diazepam 98 %). Diazepam a jeho metabolity procházejí přes hematoencefalickou a placentární bariéru a vyskytují se také v mateřském mléce v koncentracích odpovídajících přibližně jedné desetině koncentrací v mateřské plazmě (viz bod 4.6). Distribuční objem v ustáleném stavu je 0,8-1,0 l/kg. Distribuční poločas je dosažen za 3 hodiny.

Biotransformace

Diazepam je metabolizován především na farmakologicky aktivní metabolity N-desmethyldiazepam, temazepam a oxazepam. Oxidační metabolismus diazepam je zprostředkován izoenzymy CYP3A4 a CYP2C19. Oxazepam a temazepam jsou dále konjugovány s kyselinou glukuronovou. Poločas biologicky aktivního metabolitu N-desmethyldiazepam je 2 až 4 dny.

Eliminace

Pokles plazmatické koncentrace v čase po perorálním podání je bifázický; počáteční rychlá a rozsáhlá distribuční fáze je následována prodlouženou terminální eliminační fází (poločas až 48 hodin). Terminální eliminační poločas aktivního metabolitu N-desmethyldiazepam je až 100 hodin. Diazepam a jeho metabolity se vylučují hlavně močí, převážně v konjugovaných formách, a přibližně 10 % se vyloučí stolicí. Clearance diazepam je 20-30 ml/min.

Zvláštní populace

Eliminační poločas může být prodloužen u novorozenců, u starších pacientů a u pacientů s onemocněním jater. Při selhání ledvin se poločas diazepam klinicky významně nezmění. Poločas: Starší pacienti: 70-100 hodin. Děti: Předčasně narozené 40-110 hodin; donošení novorozenci přibližně 30 hodin; do 1 roku přibližně 10 hodin; nad 1 rok přibližně 20 hodin.

Pacienti s nadváhou

Různé studie ukázaly, že kinetika u pacientů s nadváhou se mění ve srovnání s pacienty s normální tělesnou hmotností. Ve studii, ve které byly subjektům podávány 2 mg diazepam v noci po dobu 30 dnů, byla u obézních testovaných subjektů zpožděna akumulace a poločas akumulovaného množství diazepam byl delší ve srovnání s jedinci s normální tělesnou hmotností (7,8 dne oproti 3,1 dne). Stejně tak bylo významně vyšší akumulované množství aktivního metabolitu desmethyldiazepam. Poločas eliminace diazepam z plazmy byl u testovaných subjektů s nadváhou prodloužen na 82 hodin. Změny farmakokinetiky při dlouhodobé léčbě pacientů s nadváhou jsou pravděpodobně způsobeny distribučním objemem.

Tyto údaje naznačují, že pacienti s nadváhou vyžadují výrazně delší dobu léčby než pacienti s normální hmotností, než se v dlouhodobé léčbě objeví maximální účinek léku. Podobně i terapeutický účinek a nežádoucí účinky, včetně abstinenčních příznaků, se mohou u pacientů s nadváhou vyskytnout po delší době od přerušení dlouhodobější léčby.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie fertility na potkanech po perorálním podání diazepamů v dávce 100 mg/kg/den ukázaly pokles počtu březostí a pokles počtu živých potomků.

Studie na potkanech a králících neprokázaly teratogenní účinky u mláďat po podání diazepamů v dávce 80-300 mg/kg/den potkanům a 20-50 mg/kg/den králíkům. U myši při dávkách 45-50 mg/kg, 100 mg/kg a 140 mg/kg/den a také u křečků při dávkách 280 mg/kg se však prokázaly teratogenní účinky diazepamů. Studie mutagenese vykazují protichůdné výsledky.

Kancerogenní potenciál perorálního diazepamů byl zkoumán u několika druhů hlodavců. U myších samců došlo ke zvýšení incidence hepatocelulárních nádorů. U samic myši, potkanů, křečků nebo pískomilů nebylo pozorováno žádné významné zvýšení incidence nádorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety přípravku Diazepam STADA jsou baleny v Al/PVC blistrech nebo bílých HDPE lahvičkách s PE šroubovacím uzávěrem. Blistry spolu s příbalovou informací pro pacienta jsou vloženy do krabičky, na které je vytištěný text. Lahvičky mají buď příbalovou informaci uchycenou na štítku, nebo jsou spolu s příbalovou informací pro pacienta vloženy do krabičky, na které je vytištěný text.

Velikosti balení:

Diazepam STADA 5 mg tablety

20, 20 x 1, 25, 25 x 1, 30, 30 x 1, 40, 40 x 1, 50, 50 x 1, 60, 60 x 1, 90, 90 x 1, 100 a 100 x 1 tableta v blistrech nebo 20 tablet v lahvičkách.

Diazepam STADA 10 mg tablety

20, 20 x 1, 25, 25 x 1, 30, 30 x 1, 50, 50 x 1, 60, 60 x 1, 90, 90 x 1, 100 a 100 x 1 tableta v blistrech nebo 20 tablet v lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Diazepam STADA 5 mg tablety: 70/236/20-C
Diazepam STADA 10 mg tablety: 70/237/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 10. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 2. 2022