

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DIAZEPAM DESITIN 5 mg/2,5 ml soluție rectală
DIAZEPAM DESITIN 10 mg/2,5 ml soluție rectală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

DIAZEPAM DESITIN 5 mg/2,5 ml soluție rectală
2,5 ml soluție rectală (1 tub) conțin diazepam 5 mg.

DIAZEPAM DESITIN 10 mg/2,5 ml soluție rectală
2,5 ml soluție rectală (1 tub) conțin diazepam 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: 37,5 mg alcool benzilic, 2,5 mg acid benzoic (E 210), 122,5 mg benzoat de sodiu (E 211), 12% (volum) etanol, 1 g propilen glicol per 2,5 ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție rectală.

Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- status epilepticus
- terapia de scurtă durată a stărilor acute de anxietate, tensiune și agitație
- premedicație în intervențiile chirurgicale sau înaintea procedurilor diagnostice, precum și ca medicație postoperatorie
- hipertonie musculară
- tetanos și convulsii febrile

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza administrată depinde de răspunsul individual, vârstă, greutatea pacientului ca și de tipul și severitatea bolii. Principiul de bază este administrarea dozei optime eficiente.

Administrarea rectală este indicată în toate cazurile în care administrarea intravenoasă sau orală este dificilă sau contraindicată.

Principii de utilizare pentru doză unică:

Tratamentul în status epilepticus

La adulți se administrează inițial 5-10 mg diazepam rectal (unul sau două tuburi Diazepam Desitin 5 mg/2,5 ml soluție rectală sau un tub de Diazepam Desitin 10 mg/2,5 ml soluție rectală); dacă este necesar, doza se repetă după 10-15 minute până la un maxim de 30 mg diazepam.

La copii, doza este de 5-10 mg diazepam (maxim 20 mg diazepam):

- la copii cu greutatea până la 15 kg se administrează 5 mg diazepam rectal (un tub de Diazepam Desitin 5 mg/2,5 ml soluție rectală).
- la copii cu greutatea peste 15 kg se administrează 10 mg diazepam rectal (un tub de Diazepam Desitin 10 mg/2,5 ml soluție rectală).

Efectul maxim apare după 11 - 23 minute.

Tratamentul poate fi repetat după 2-4 ore, la nevoie.

Tratamentul stărilor de anxietate acută, tensiune și agitație, tetanos și convulsii febrile

Adulți: doza recomandată este de 5-10 mg diazepam rectal;

Copii până la 3 ani (10-15 kg): 5 mg diazepam rectal (un tub de Diazepam Desitin 5 mg/2,5 ml soluție rectală);

Copii peste 3 ani (peste 15 kg): 10 mg diazepam rectal (două tuburi Diazepam Desitin 5 mg/2,5 ml soluție rectală sau un tub de Diazepam Desitin 10 mg/2,5 ml soluție rectală).

Dacă este absolut necesar, o doză se poate repeta după 3-4 ore dacă pacientul nu a mai primit și altă medicație de tip sedativ.

Premedicație înaintea intervențiilor chirurgicale sau a procedurilor diagnostice și medicație post-operatorie

În seara dinaintea operației: 10-20 mg diazepam.

Cu o oră înaintea anesteziei: 5 –10 mg diazepam.

Post-operator: 5-10 mg diazepam. Dacă este nevoie, doza se poate repeta.

Tratamentul hipertoniilor musculare

Inițial, se administrează zilnic o doză totală de 10-20 mg diazepam, în mai multe prize sau ca doză unică, de 5–10 mg, administrată seara. Copiii, în mod obișnuit, primesc doze mai mici.

Ca terapie de întreținere, dacă tratamentul oral nu este posibil, trebuie administrate 5 –10 mg diazepam (maxim două tuburi Diazepam Desitin 5 mg/2,5 ml soluție rectală) în două doze pe zi.

Instrucțiuni speciale de dozare:

Adolescenții cu o greutate corporală peste 50 kg pot primi doza de adult.

Pacienții vârstnici sau debilitați, ca și cei cu tulburări cerebrale organice, insuficiență circulatorie sau respiratorie și insuficiență hepatică sau renală trebuie să primească doze mai mici: inițial nu mai mult de 5 mg diazepam în doză unică, rectal. Dacă este necesară creșterea dozei, aceasta trebuie ajustată la efectul terapeutic dorit.

Nu trebuie depășită o doză unică rectală de 5 mg. Aceasta este valabil și pentru pacienții care primesc deja tratament cu alți agenți cu acțiune centrală.

Mod de administrare

Folia trebuie îndepărtată numai înainte de utilizare.

Soluția se administrează rectal. Adulții trebuie să stea în decubit lateral; copiii trebuie să stea în decubit ventral sau lateral.

- a) Se desface folia protectoare. Se deșurubează capacul tubului și se îndepărtează.
- b) Se introduce canula tubului în rect, pe toată lungimea sa. La copiii cu greutate mai mică de 15 kg, se introduce doar pe jumătate din lungime. Se ține tubul rectal cu vârful îndreptat în jos. Se golește complet conținutul tubului prin apăsarea puternică între degetul mare și arătător.

- c) Se continuă apăsarea pe tubul rectal până la retragerea acestuia din rect, pentru a preveni aspirarea soluției înapoi în tub. Se apasă fesele pacientului una pe cealaltă pentru o scurtă perioadă de timp.

Diazepam Desitin soluție rectală se utilizează pentru intervențiile clinice acute și este mai puțin indicat în tratamentul de lungă durată.

Durata administrării trebuie limitată la o singură zi sau la câteva zile în caz de boală acută. Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă cu putință. Trebuie utilizată cea mai mică doză care poate controla simptomele.

Starea pacientului va trebui reevaluată periodic, cu evaluarea necesității de continuare a tratamentului, în special în cazul în care pacientul nu prezintă simptome.

În cazul întreruperii unui tratament cu diazepam care a avut o durată mai lungă (mai mult de 1 săptămână), reducerea dozei trebuie să se facă treptat. În acest caz, trebuie să fie avute în vedere apariția temporară a efectelor de sevraj (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte benzodiazepine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tulburări legate de adicție (alcool, medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală, droguri ilegale).
- Intoxicație acută cu alcool, hipnotice, analgezice sau medicamente psihotrope (neuroleptice, antidepressive și litii).
- Miastenia gravis.
- Insuficiență respiratorie severă.
- Sindrom de apnee în somn.
- Insuficiență hepatică severă.

Deoarece Diazepam Desitin conține alcool benzilic, produsul nu trebuie utilizat la copiii prematuri.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Diazepam trebuie utilizat doar cu precauție deosebită la pacienții cu:

- disfuncție renală sau hepatică
- insuficiență pulmonară cronică
- modificări cerebrale organice, în special arterioscleroză

Nu toate stările de tensiune, agitație sau anxietate necesită tratament medicamentos. Adeseori, acestea reprezintă o manifestare a tulburărilor fizice sau mentale care pot fi gestionate prin metode alternative sau prin tratarea bolilor subiacente.

La începutul tratamentului, răspunsul individual al pacientului la medicament trebuie monitorizat pentru a se asigura recunoașterea promptă a oricărui supradozaj relativ datorat acumulării. Acest lucru se aplică în special în cazul pacienților vârstnici și al celor debilitați, al copiilor și adolescenților precum și al pacienților cu tulburări organice cerebrale, insuficiență circulatorie sau respiratorie sau afectare a funcției renale sau hepatice.

În plus, trebuie să se dea pacientului instrucțiuni specifice cu privire la rutina sa zilnică, avându-se în vedere circumstanțele speciale (de exemplu ocupația).

Diazepamul nu trebuie să fie utilizat concomitent cu alcool și/sau medicamente care au efect depresiv asupra sistemului nervos central. Administrarea concomitentă poate spori efectele altor depresive ale SNC precum și efectele diazepamului și poate conduce la o sedare profundă și la depresie cardiovasculară și/sau respiratorie relevantă clinic (vezi pct. 4.5).

La fel ca și în cazul altor benzodiazepine, utilizarea diazepamului se poate asocia cu amnezia anterogradă, de aceea diazepamul nu trebuie utilizat în cazurile de pierdere sau deces în familie, întrucât restabilirea psihologică ar putea fi inhibată.

Dacă medicamentul se utilizează timp îndelungat, se recomandă monitorizarea hemoleucogramei și a testelor hepatice.

Copii și adolescenți

Diazepam nu trebuie administrat la copii și adolescenți în lipsa unei evaluări atente a necesității reale de a face acest lucru; durata tratamentului trebuie redusă la minimum!

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici (≥65 ani)

Vârstnicii trebuie să primească o doză redusă (vezi pct. 4.2).

Se recomandă precauție în cazul pacienților vârstnici datorită riscului de cădere, în special atunci când pacientul se ridică în picioare în timpul nopții.

Pacienții cu risc ridicat

Diazepam nu este recomandat ca tratament primar al bolii psihotice. Diazepam nu trebuie utilizat în stări fobice sau obsesionale, nici nu trebuie utilizat singur în tratamentul depresiei sau al anxietății asociată cu depresie, din cauza riscului de precipitare a tendinței la suicid, care apare la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.8). Diazepam trebuie utilizat cu extremă precauție la pacienții cu antecedente de consum abuziv de alcool sau droguri.

Ca și în cazul altor benzodiazepine, prescrierea diazepamului se va face cu extrem de multă precauție la pacienții cu tulburări de personalitate. Efectul de dezinhibare al benzodiazepinelor se poate manifesta ca o precipitare a tendinței la suicid la pacienții aflați într-un episod de depresie sau la cei care prezintă un comportament agresiv față de propria persoană sau față de ceilalți.

Diazepam nu este indicat pentru tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă, datorită riscului de precipitare a encefalopatiei la acești pacienți.

Pacienții în stare de șoc pot fi tratați cu Diazepam Desitin numai dacă se iau măsuri concomitente pentru a corecta deficitul de volum.

Dezvoltarea toleranței

Pierderea eficacității (toleranță) poate apărea în urma consumului pe termen lung și repetat de benzodiazepine pe o perioadă de mai multe săptămâni.

Dezvoltarea dependenței

Utilizarea benzodiazepinelor poate conduce la dezvoltarea unei dependențe fizice și fiziologice. Acest lucru este valabil nu numai pentru consumul abuziv, la doze deosebit de mari, ci și pentru utilizarea la doze aflate în limite terapeutice. Riscul dependenței medicamentoase crește odată cu doza și durata tratamentului. De asemenea, riscul este crescut în cazul pacienților cu antecedente de dependență de alcool sau medicamente sau abuz de droguri.

Administrarea pe termen lung trebuie evitată cu excepția cazului în care există o indicație imperioasă iar beneficiul terapeutic a fost evaluat cu grijă în raport cu riscul de toleranță și dependență. În orice caz, durata tratamentului nu trebuie să depășească 4 săptămâni.

Odată instalată dependența fizică, întreruperea bruscă a tratamentului va fi însoțită de simptome de sevraj (vezi mai jos).

Întreruperea tratamentului/simptome de sevraj

Pot apărea simptome de sevraj în urma tratamentului cu benzodiazepine la doze terapeutice normale, dar numai pentru perioade scurte, ele putând consta în tulburări de somn, vise accentuate, dureri de cap, dureri musculare, anxietate extrem de ridicată, tensiune, agitație interioară, transpirații, tremurături, modificări ale dispoziției, confuzie și iritabilitate. În cazurile severe pot apărea următoarele simptome: stare confuzională, alterarea percepției realității, depersonalizare, hiperacuzie, senzație de amorțeală și furnicături ale extremităților, hipersensibilitate la lumină, la contactul verbal și fizic, halucinații sau crize epileptice. Toate acestea trebuie luate în considerare atunci când tratamentul durează un timp mai îndelungat de câteva zile.

Insomnia și anxietatea de rebound: un sindrom tranzitoriu, în care simptomele care au justificat instituirea tratamentului cu o benzodiazepină revin la un nivel sporit, acest lucru putând apărea la retragerea tratamentului. El poate fi însoțit de alte reacții, incluzând schimbări de dispoziție, anxietate sau tulburări de somn și agitație. Întrucât riscul fenomenului de sevraj/fenomenului de rebound este mai mare în cazul unei întreruperi bruște a tratamentului, se recomandă ca scăderea dozei să se facă gradat.

Poate fi utilă informarea pacientului la începerea tratamentului că acesta va fi cu durată limitată și să se explice exact cum dozajul va fi redus progresiv. În plus, este important ca pacientul să fie avertizat de posibilitatea fenomenelor de rebound, minimizând astfel anxietatea pentru aceste simptome care ar putea să apară în timp ce medicamentul este întrerupt.

În cazul utilizării de benzodiazepine cu durată lungă de acțiune, este important să se facă cunoscută avertizarea privind trecerea pe o benzodiazepină cu durată scurtă de acțiune, întrucât pot apărea simptome de sevraj.

Amnezia

Benzodiazepinele pot induce amnezie anterogradă. Această stare intervine, cel mai adesea, la câteva ore după ingerarea produsului și, prin urmare, pentru a reduce riscul pacienții trebuie să se asigure că vor fi în măsură să aibă un somn neîntrerupt de 7-8 ore (vezi pct. 4.8).

Reacții psihice și paradoxale

Este cunoscută apariția de reacții precum agitația, iritabilitatea, agresivitatea, iluziile, accesele de furie, coșmarurile, psihozele, comportamentul inadecvat și alte efecte adverse de ordin comportamental în cazul utilizării benzodiazepinelor. În cazul apariției acestor reacții, utilizarea produsului medicamentos trebuie întreruptă.

Apariția lor este mai probabilă la copii și la vârstnici.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În cursul tratamentului cu acest medicament și timp de 24 de ore după ultima administrare rectală, pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje, punând astfel în pericol propria persoană sau pe alții.

Administrarea în ambulatoriu

În urma administrării în ambulatoriu (de exemplu pentru proceduri chirurgicale minore sau proceduri stomatologice), pacientul trebuie lăsat să plece acasă numai după o oră și numai însoțit (vezi pct. 4.7).

Informații referitoare la excipienți:

Acest medicament conține 12% etanol (alcool), adică cel mult 250 mg per doză. Este dăunător pentru cei care suferă de alcoolism. Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul femeilor gravide sau care alăptează, copiilor și grupurilor de pacienți cu risc ridicat cum sunt cei cu boli hepatice sau cu epilepsie.

Alcoolul benzilic poate cauza reacții toxice și anafilactoide la sugari și copii cu vârste de până la 3 ani.

Propilen glicolul poate cauza iritația pielii.

Acidul benzoic și benzoatul de sodiu pot cauza iritarea ușoară a pielii, ochilor și mucoaselor.

Acest medicament conține sodiu într-o cantitate mai mică de 1 mmol (23 mg) per 2,5 ml, prin urmare este, în principiu, lipsit de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Diazepamul este metabolizat în principal la metaboliții activi farmacologic N-desmetildiazepam, temazepam și oxazepam. Metabolismul oxidativ al diazepamului este mediat de izoenzimele CYP3A4 și CYP2C19. Studiile *in vitro* au arătat că hidroxilarea este mediată în principal de CYP3A4, în timp ce ambele izoenzime, CYP3A4 și CYP2C19, sunt implicate în N-demetilare. Aceste observații *in vitro* au fost confirmate de constatările provenite din studii *in vivo* cu probanzi.

Prin urmare, medicamentele administrate concomitent care conțin substanțe active ce sunt, la rândul lor, substraturi ale CYP3A4 și/sau CYP2C19, pot afecta farmacocinetica diazepamului. Astfel, inhibitorii cunoscuți

ai CYP3A4 sau CYP2C19, cum sunt izoniazida, cimetidina, omeprazolul, disulfiramul, fluvoxamina, fluoxetina, contraceptivele orale și inhibitorii de protează HIV, pot cauza sedare profundă și prelungită.

Itraconazolul, ketoconazolul și, într-o mai mică măsură, fluconazolul și voriconazolul sunt inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 și pot crește nivelurile plasmatice ale benzodiazepinelor. Efectele benzodiazepinelor pot fi amplificate și prelungite în cazul utilizării concomitente. Poate fi necesară o reducere a dozei de benzodiazepină.

S-a demonstrat că cimetidina și omeprazolul reduc clearance-ul benzodiazepinelor, putând astfel potența acțiunea acestora, în timp ce inductorii cunoscuți ai enzimelor hepatice cum este, de exemplu, rifampicina, pot crește clearance-ul benzodiazepinelor.

Fenobarbitalul și fenitoina pot accelera metabolismul diazepamului.

Concentrațiile fenitoină ar putea crește, scădea sau rămâne neschimbate în cazul administrării concomitente a diazepamului.

Metabolismul diazepamului este accelerat de teofilină și de fumat.

Interacțiuni farmacodinamice

Poate apărea o potențare reciprocă precum și efecte cum sunt amplificarea sedării sau depresie respiratorie și cardiovasculară în cazul în care diazepamul este administrat în mod concomitent cu alte medicamente ce au efecte de depresare a SNC, de exemplu:

- antipsihotice
- anxiolitice
- sedative, hipnotice, analgezice narcotice, anestezice
- antiepileptice
- antihistaminice cu efect sedativ
- antidepresive, litiu

În cazul analgezicelor narcotice poate, de asemenea, apărea accentuarea stării de euforie, conducând la o sporire a gradului de dependență psihică.

Efectul sedativ poate fi sporit atunci când produsul este utilizat în combinație cu alcoolul, care poate altera sau potența efectele într-un mod imprevizibil. Aceasta afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Administrarea concomitentă cu alcoolul nu este recomandată (vezi pct. 4.4, 4.7 și 4.9).

Administrarea concomitentă a buprenorfinei (un analgezic potent) poate conduce la stop respirator și colaps circulator.

Având în vedere posibilitatea de creștere a riscului de depresie respiratorie, trebuie evitată utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor și oxibatului de sodiu.

Diazepamul poate inhiba efectele terapeutice ale levodopa.

Administrarea concomitentă cu miorelaxante poate potența efectul de relaxare musculară, în special la pacienții vârstnici și în cazul dozelor mari (risc de cădere!).

Alte informații

Datorită eliminării lente a diazepamului, trebuie să fie anticipate posibile interacțiuni chiar și după întreruperea tratamentului cu diazepam.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie avertizate să își contacteze medicul în cazul în care intenționează să rămână însărcinate sau bănuiesc că au rămas însărcinate.

Sarcina

Nu există date privind siguranța administrării diazepamului pe timpul sarcinii. El nu trebuie utilizat, în special în primul și cel de-al treilea trimestru, decât dacă se apreciază că beneficiul obținut depășește riscul.

La om, se pare că riscul apariției de malformații congenitale este mic în cazul ingerării de benzodiazepine în doze terapeutice, cu toate că un număr mic de studii epidemiologice au indicat un risc crescut de palatoschizis. Există raportări de cazuri de anomalii congenitale și retardare mentală la copiii expuși în perioada prenatală, prin supradozare sau intoxicație cu benzodiazepine.

În cazul în care produsul este administrat, la doze mari sau la doze mici dar repetate, în ultima perioadă a sarcinii sau în timpul travaliului este de așteptat apariția, la nou-născut, a hipotermiei, hipotoniei și a depresiei respiratorii mergând până la insuficiență respiratorie, a neregularităților de ritm cardiac fetal și a deficitului de supt (hipotonie congenitală), datorită acțiunii farmacologice a produsului. La nou-născut, trebuie să fie anticipată posibilitatea apariției tulburărilor respiratorii care să facă necesară ventilația artificială.

În plus, copiii născuți din mame care au luat, în mod cronic, benzodiazepine în ultima perioadă a sarcinii pot prezenta dependență fizică și un anumit risc de a dezvolta simptome de sevraj (de exemplu hiperactivitate, iritabilitate) în perioada post-natală.

Diazepam Desitin conține alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate traversa placenta. La administrarea de Diazepam Desitin înaintea sau în timpul travaliului trebuie luată în considerare posibila toxicitate pentru copiii prematuri.

Alăptarea

Diazepamul se excretă în laptele matern și, prin urmare, utilizarea sa în timpul alăptării trebuie evitată.

Metabolizarea diazepamului se face semnificativ mai încet la nou-născuți decât la copii sau adulți. Din acest motiv, dacă tratamentul cu diazepam este absolut necesar, alăptarea trebuie întreruptă pentru a se evita apariția efectelor nedorite la nou-născutul alăptat.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sedarea, amnezia, deficitul de concentrare și afectarea funcției musculare pot influența în mod negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă apare durată insuficientă a somnului, precum și în cazul în care se consumă alcool în mod concomitent, probabilitatea afectării gradului de vigilență ar putea crește. Pacienții tratați cu Diazepam Desitin nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje timp de cel puțin 24 de ore după administrarea ultimei doze. Dacă medicamentul a fost administrat unui pacient din ambulatoriu (de exemplu pentru proceduri chirurgicale minore sau proceduri stomatologice), pacientul trebuie lăsat să plece acasă numai după o oră de la administrare și numai însoțit.

4.8 Reacții adverse

Pacienții vârstnici sau cei debilitați sunt, în mod special, predispuși la reacții adverse și pot necesita doze reduse.

Poate apărea toleranța în cazul utilizării repetate sau cronice a diazepamului. Diazepamul are un potențial primar de generare a dependenței. Riscul apariției dependenței este deja prezent după numai câteva săptămâni de utilizare zilnică. Acest lucru este valabil nu numai pentru consumul abuziv, la doze deosebit de mari, ci și pentru utilizarea normală, la doze aflate în limite terapeutice (vezi pct. 4.4). Întreruperea tratamentului poate conduce la instalarea unor efecte legate de întrerupere (de exemplu, fenomen de rebound) sau a simptomelor de sevraj (vezi pct. 4.4). În general, în cazul tratamentului cu benzodiazepine, trebuie să se aibă în vedere faptul că simptomele

de sevraj pot apărea dacă pacientul este trecut pe tratament cu o benzodiazepină având un timp de înjumătățire prin eliminare semnificativ mai scurt (vezi pct. 5.2).

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos utilizând clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Pentru clasificarea frecvenței s-a utilizat următoarea convenție:

Foarte frecvente: ($\geq 1/10$)
Frecvente: ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
Mai puțin frecvente: ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Rare: ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Foarte rare: $< 1/10000$)

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: Discrazii sanguine, inclusiv trombocitopenie.

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: Creșterea apetitului alimentar.

Tulburări psihice

Frecvente: Vigilență scăzută, afectarea concentrării, estomparea emoțiilor, confuzie, amnezie anterogradă care se poate asocia cu un comportament inadecvat, reacții paradoxale*

Rare: Modificări ale libidoului.

La pacienții predispuși, o depresie inaparentă poate deveni evidentă.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Sedare, somnolență, cefalee, amețeală (cu risc de cădere la vârstnici), ataxie, disartrie, inclusiv vorbire greoaie, tremor.

Tulburări oculare

Frecvente: Vedere dublă.
Rare: Alte tulburări vizuale (de exemplu vedere încețoșată, nistagmus).

Tulburări acustice și vestibulare

Cu frecvență necunoscută: Vertij.

Tulburări cardiace:

Rare: Bradicardie, insuficiență cardiacă, inclusiv stop cardiac
Cu frecvență necunoscută: Aritmie.

Tulburări vasculare:

Rare: Hipotensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: Spasm laringian, deprimare respiratorie incluzând apnee și stop respirator.

Tulburări gastro-intestinale

Rare: Greață, vărsături, durere epigastrică, constipație, diaree, xerozis.
Cu frecvență necunoscută: Hipersalivație.

Tulburări hepatobiliare

Rare: Icter colestatic, icter hepatocelular.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare: Angioedem, reacții alergice pe piele, incluzând prurit și urticarie.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: Slăbiciune musculară, creșterea spasmelor musculare.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: Retenție urinară, incontinență urinară.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare: Tulburări menstruale.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Fatigabilitate. În dimineața de după administrarea de seară, efectele de mahmureală cum sunt perturbarea concentrării și sedarea pe timpul zilei pot afecta capacitatea de reacție.

Rare: Dureri în piept, timp de reacție prelungit.

Cu frecvență necunoscută: Risc de cădere, fracturi.

Investigații diagnostice

Rare: Creșterea valorilor serice ale transaminazelor și ale fosfatazei alcaline.

Dependența

Utilizarea (chiar și la doze terapeutice) poate conduce la dezvoltarea unei dependențe fizice: întreruperea tratamentului poate cauza fenomene de sevraj sau de rebound (vezi pct. 4.4). Poate interveni dependența psihică. Au fost raportate cazuri de abuz de benzodiazepină.

*Este cunoscută apariția reacțiilor paradoxale (excitația acută, tendințele suicidare, agitația, iritabilitatea, instabilitatea, anxietatea, agresivitatea, accesele de furie, tensiunea, iluziile, coșmarurile, insomnia, psihozele, halucinațiile, ostilitatea, comportamentul inadecvat) la benzodiazepine, apariția lor fiind mai probabilă la copii și vârstnici. Dacă apar aceste reacții adverse, tratamentul cu acest medicament trebuie oprit.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Efectele supradozajului sunt mai severe în cazul administrării concomitente cu droguri cu acțiune asupra sistemului nervos central, în special alcool.

Simptome de supradozaj

Supradozajul se manifestă de obicei prin depresia, în diverse grade, a sistemului nervos central, mergând de la somnolență până la comă. În cazurile ușoare, simptomele includ moleșeală, somnolență, disartrie, confuzie mentală, nistagmus și letargie, în timp ce în cazurile mai severe simptomele pot include ataxie, areflexie, apnee, hipotonie, hipotensiune, depresie cardiacă și respiratorie, rareori comă și, în foarte rare cazuri, deces.

În general, supradozajul numai cu diazepam nu prezintă risc vital, spre deosebire de administrarea acestuia în asociere cu alte depresive ale SNC (inclusiv alcool).

Dacă apare coma, aceasta durează numai câteva ore; pe de altă parte, aceasta poate fi prelungită și periodică, în special în cazul pacienților vârstnici. Efectul de depresie a funcției respiratorii al benzodiazepinelor amplifică tulburările respiratorii preexistente la pacienții cu boală respiratorie. În caz de intoxicație severă poate apărea depresia funcțiilor vitale, în special a centrului respirator (cianoză, stop respirator, stop cardiac; este necesară monitorizarea într-o unitate de terapie intensivă!).

Pe măsură ce nivelurile de medicament scad, pot apărea agitație severă, insomnie și, posibil, convulsii majore.

Managementul supradozajului

În managementul terapeutic al supradozajului cu orice produs medicamentos, trebuie să se aibă în vedere faptul că este posibil să fi fost ingerați mai mulți agenți medicamentoși.

Tratamentul este simptomatic. Trebuie asigurată monitorizarea respirației, frecvenței cardiace, tensiunii arteriale și a temperaturii corporale și trebuie adoptate măsuri de susținere a funcțiilor cardiovasculare și respiratorie.

Poate fi necesar tratamentul simptomatic al efectelor cardiorespiratorii și asupra sistemului nervos central. Hipotensiunea arterială poate fi tratată cu simpatomimetice. Dacă apare insuficiența respiratorie, care poate fi și rezultatul tonusului redus al musculaturii periferice, este necesară respirația asistată. Antagoniștii de morfină sunt contraindicați.

Notă: Până în prezent, nici hemodializa nici dializa peritoneală nu au fost descrise în literatura științifică de specialitate. În urma supradozajului numai cu diazepam, diureza forțată și procedurile de dializă au probabilitate mică de a fi foarte eficiente, datorită gradului înalt de legare pe proteinele plasmatică al diazepamului și volumului de distribuție mare al acestuia.

Rar, pentru a contracara efectele deprimante asupra SNC ale benzodiazepinelor, poate fi necesară utilizarea antagonistului specific de benzodiazepine flumazenil. Pacientul trebuie monitorizat atent deoarece flumazenilul antagonizează nu numai efectul sedativ ci și, de exemplu, efectul anticonvulsivant și pe cel anxiolitic. Dat fiind timpul de înjumătățire scurt, de aproximativ 1 oră, pacienții trebuie ținuti sub monitorizare continuă după ce efectul flumazenilului se diminuează. Flumazenilul este contraindicat în cazul în care sunt administrate concomitent medicamente care scad pragul de apariție a crizelor convulsive (de exemplu antidepresivele triciclice). Pentru informații suplimentare privind modul corect de administrare, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru flumazenil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: derivați de benzodiazepină, codul ATC: N05BA01

Diazepam este o substanță psihotropă din clasa 1,4-benzodiazepinelor cu proprietăți accentuate de suprimare a tensiunii psihice, agitației și anxietății, ca și proprietăți de sedare și efecte hipnotice. În plus, diazepamul în doze mari are și proprietăți miorelaxante și anticonvulsivante. Este utilizat în tratamentul pe termen scurt al stărilor de anxietate și tensiune, ca sedativ și ca medicație premergătoare, în controlul spasmelor musculare și în managementul simptomelor generate de renunțarea la alcool.

Diazepam se leagă de receptori specifici din sistemul nervos central și din unele organe periferice.

Receptorii benzodiazepinici din sistemul nervos central (SNC) au strânse legături funcționale cu receptorii sistemului GABA-ergic. După legarea de receptorii benzodiazepinici, diazepam potențează efectul inhibitor al transmiterii GABA-ergice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea rectală a soluției, diazepamul se absoarbe rapid și aproape în întregime din rect.

Instalarea efectului terapeutic are loc la câteva minute de la administrarea rectală. Rapiditatea creșterii nivelului seric după administrarea rectală este aproximativ echivalentă cu cea obținută prin administrarea unei doze intravenoase, dar concentrațiile plasmatiche maxime sunt mai mici în cazul administrării prin tuburi rectale decât pe cale intravenoasă. La adulți, concentrațiile plasmatiche maxime în urma administrării de 10 mg diazepam în soluție rectală sunt atinse după aproximativ 10 - 30 minute (circa 150 - 400 ng/ml).

Distribuție

Diazepamul se leagă pe proteine într-o proporție importantă (95-99%). Volumul de distribuție se situează între 0,95 și 2 l/kg greutate corporală, în funcție de vârstă. Diazepamul este lipofil și pătrunde rapid în lichidul cefalorahidian. Diazepamul și principalul său metabolit, N-desmetildiazepam, traversează placenta și se secretă în laptele matern.

Metabolizare și eliminare

Diazepamul este metabolizat, în principal, în ficat. Metaboliții săi, N-desmetildiazepam (nordiazepam), temazepam și oxazepam, care apar în urină ca glucuroconjugăți, sunt, de asemenea, activi farmacologic. Numai 20% dintre metaboliți sunt detectați în urină în primele 72 ore.

Diazepamul are un timp de înjumătățire bifazic, cu o fază inițială de distribuție rapidă urmată de o fază finală prelungită, de eliminare, de 1-2 zile. Pentru metaboliții activi N-desmetildiazepam, temazepam și oxazepam, timpii de înjumătățire sunt, respectiv, de 30-100 ore, 10-20 ore și 5-15 ore.

Excreția este în principal renală și parțial biliară. Aceasta depinde de vârstă și de funcțiile hepatică și renală.

La nou-născuți, metabolizarea și eliminarea se fac semnificativ mai lent decât la copii și adulți. La vârstnici, eliminarea este prelungită de 2 până la 4 ori. La pacienții cu funcție renală afectată, eliminarea este, de asemenea, prelungită. La pacienții cu tulburări hepatice (ciroză hepatică, hepatită), eliminarea este prelungită de 2 ori.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cronică pe animale nu au indicat nici o dovadă privind modificări induse de medicament. Nu există studii pe termen lung efectuate pe animale care să investigheze potențialul carcinogen al diazepamului. Câteva investigații efectuate au indicat un efect mutagenic slab, la doze care depășesc cu mult dozele terapeutice utilizate la om.

Tolerabilitatea locală a fost studiată prin aplicarea unor doze unice și repetate la nivelul sacului conjunctival la iepuri și la nivel rectal, la câini. A fost observată numai o iritație minimă. Nu au existat modificări sistemice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool benzilic
Etanol (96%)
Propilen glicol
Acid benzoic
Benzoat de sodiu
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

DIAZEPAM DESITIN 5 mg/2,5 ml soluție rectală

2 ani

Diazepam Desitin 10 mg/2,5 ml soluție rectală

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 pungi tubulare conținând fiecare câte un tub din PEJD a 2,5 ml soluție rectală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

DESITIN Arzneimittel GmbH,

Weg beim Jäger 214

22335 Hamburg

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Diazepam Desitin 5 mg/2,5 ml soluție rectală

10040/2017/01

Diazepam Desitin 10 mg/2,5 ml soluție rectală

10041/2017/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28.11.1995

Data ultimei reînnoiri a autorizației: iunie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie, 2021