

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DIAZEPAM TERAPIA 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține diazepam 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 36,00 mg/comprimat, lactoză anhidră 106,60 mg/comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate cu aspect uniform, structură compactă și omogenă, margini intacte, cu diametrul de 8 mm, având gravat un șant median pe una din fețe.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

1. Anxietate.
2. Insomnie. Benzodiazepinele sunt indicate numai atunci când tulburarea este severă, invalidantă sau supune pacientul la suferință extremă.
3. În controlul spasmelor musculare, inclusiv cele asociate cu spasticitate cerebrală.
În tratamentul epilepsiei.
4. Ca medicație pre-operatorie în intervenții chirurgicale minore.
5. Tratament simptomatic în sevraj alcoolic.

4.2 Doze și mod de administrare***Doza standard***

Pentru un efect optim, doza trebuie individualizată cu atenție. Tratamentul trebuie să înceapă cu cea mai mică doză eficientă adecvată stării clinice.

Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi pct. 4.4), în funcție de indicație, dar nu trebuie să depășească 4 săptămâni pentru insomnie și 8 până la 12 săptămâni în cazurile de anxietate, inclusiv perioada de reducere treptată a dozelor. Extensia tratamentului dincolo de aceste perioade nu trebuie să aibă loc fără o reevaluare a situației.

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.

Există indicații, în care, fenomenele de întrerupere pot deveni manifeste în intervalul de dozare, în special atunci când doza este mare, în cazul benzodiazepinelor cu durată scurtă de acțiune. Atunci când sunt utilizate benzodiazepine cu o durată lungă de acțiune, este important să se avertizeze împotriva schimbării cu benzodiazepine cu o durată scurtă de acțiune, deoarece pot apare simptome de întrerupere.

Adulți

Stări de anxietate

Doza uzuală este între 5 mg și 30 mg pe zi, împărțită în câteva prize.
Dozele se ajustează în funcție de pacient.

Insomnie asociată cu anxietate

5 până la 15 mg înainte de culcare.

Trebuie utilizată cea mai mică doză care poate controla simptomele.

Tratamentul nu trebuie continuat cu doza maximă mai mult de 4 săptămâni.

Nu se recomandă utilizarea cronică pe termen lung.

Tratamentul trebuie întotdeauna să conțină perioada de reducere treptată a dozelor. Pacienții care au luat benzodiazepine pentru un timp prelungit pot necesita o perioadă mai lungă în care dozele sunt reduse. Poate fi adecvat un ajutor de specialitate.

Afecțiuni asociate cu spasme musculare

Spasme musculare: 5 până la 15 mg pe zi în doze divizate.

Managementul spasticității cerebrale: 5 până la 60 mg pe zi, în doze divizate.

Epilepsie: 2 până la 60 mg pe zi, în doze divizate.

Premedicație

5 până la 20 mg.

Sevraj alcoolic

5-20 mg, repetate dacă este necesar la 2-4 ore.

Copii

Spasticitatea cerebrală: 2 până la 40 mg pe zi, în doze divizate.

Premedicație: 2 până la 10 mg.

Benzodiazepinele nu trebuie administrate la copii, fără o evaluare atentă a indicației.
Durata tratamentului trebuie să fie păstrată la un nivel minim.

Vârstnici

Vârstnici sau pacienți debili: Dozele nu trebuie să depășească jumătate din cele recomandate în mod normal. Acești pacienți trebuie verificați periodic la începutul tratamentului, în scopul de a minimiza doza și/sau frecvența de administrare pentru a preveni supradozajul din cauza acumulării.

Insuficiență hepatică și renală

Utilizarea diazepamului în insuficiența hepatică poate precipita coma, prin urmare, pacienții cu insuficiență hepatică trebuie să primească o doză redusă. În insuficiența renală severă doza trebuie redusă.

Mod de administrare

Comprimatele de Diazepam Terapia 10 mg sunt pentru administrare orală.

Diazepam Terapia 10 mg comprimate nu poate fi utilizat pentru a administra o doză de 5 mg sau mai mică. Pentru a administra o doză de 5 mg sau mai mică sunt adecvate alte forme farmaceutice/concentrații.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la diazepam, la alte benzodiazepine sau la oricare dintre excipienții medicamentului enumerați la pct. 6.1.

Miastenia gravis.

Insuficiență pulmonară acută. Depresie respiratorie, insuficiență respiratorie severă acută sau cronică (poate fi exacerbată insuficiența ventilatorie).

Sindrom de apnee în timpul somnului.

Insuficiență hepatică gravă.

Stări fobice sau obsesionale.

Psihoze cronice.

Hiperkinezie (pot să apară reacții paradoxale).

Porfirie acută.

Diazepam nu trebuie utilizat ca monoterapie la pacienții cu depresie sau la cei cu anxietate și depresie deoarece poate fi precipitată sinuciderea la acești pacienți.

Planificarea unei sarcini (vezi pct 4.6).

Sarcina (cu excepția cazului în care există motive întemeiate - vezi pct 4.6).

4.4 Atenționari și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea concomitentă cu alcool și/sau deprimante ale SNC

Trebuie evitată utilizarea concomitentă de diazepam cu alcool și/sau deprimante ale SNC. Astfel de utilizare concomitentă are potențialul de a crește efectele clinice ale diazepamului, eventual, inclusiv sedare severă, depresie respiratorie și/sau cardio-vasculară clinic relevantă (vezi pct. 4.5).

Antecedente de abuz de alcool sau de medicamente

Diazepamul trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu antecedente de abuz de alcool sau de medicamente. Diazepamul trebuie evitat la pacienții cu dependență de deprimante ale SNC, inclusiv alcool. O excepție de la acesta din urmă este gestionarea reacțiilor acute de întrerupere.

Toleranță

O scădere a eficacității efectelor hipnotice ale benzodiazepinelor se poate dezvolta după utilizarea repetată de câteva săptămâni.

Limitele de toleranță la pacienții cu modificări organice cerebrale (în special ateroscleroză) sau cu insuficiență cardio-respiratorie poate fi foarte largă; trebuie acordată o atenție deosebită în adaptarea dozei la astfel de pacienți.

Dependență

Utilizarea benzodiazepinelor poate duce la dezvoltarea dependenței fizice și psihice față de aceste medicamente.

Riscul de dependență crește odată cu doza și cu durata tratamentului. Este, de asemenea, mai mare în cazul pacienților cu antecedente de abuz de alcool sau de medicamente sau la pacienții cu tulburări de personalitate marcate. Monitorizarea regulată la acești pacienți este esențială, trebuie evitate prescripții repetate de rutină și tratamentul trebuie întrerupt treptat.

Simptome de întrerupere

Odată ce dependența fizică s-a dezvoltat, întreruperea bruscă a tratamentului va fi însoțită de simptome de întrerupere. Acestea pot consta în dureri de cap, dureri musculare, anxietate extremă, tensiune, neliniște, confuzie și iritabilitate. În cazurile severe pot apărea următoarele simptome: derealizare, depersonalizare, hiperacuzie, senzație de amorțeală și furnicături la nivelul extremităților, hipersensibilitate la lumină, zgomot și contact fizic, halucinații sau crize epileptice. Simptomele de întrerupere apar la tratamentul cu benzodiazepine după doze terapeutice normale administrate pe perioade scurte de timp.

Insomnie și anxietate de rebound

Un sindrom tranzitor, în care simptomele care au condus la un tratament cu o benzodiazepină reapar într-o formă exacerbată, poate să apară la întreruperea tratamentului. Acesta poate fi însoțit de alte reacții, inclusiv modificări ale dispoziției, anxietate sau tulburări de somn și stare de neliniște. Deoarece riscul fenomenelor de întrerupere/de rebound este mai mare după întreruperea bruscă a tratamentului, se recomandă ca doza să fie micșorată treptat.

Deoarece întreruperea bruscă a benzodiazepinelor poate duce la convulsii, trebuie acordată o atenție deosebită la pacienții cu epilepsie, la alți pacienți care au avut antecedente de convulsii sau de dependență de alcool sau de medicamente.

Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi pct. 4.2), în funcție de indicație, dar nu trebuie să depășească 4 săptămâni pentru insomnie și 8 până la 12 săptămâni în cazurile de anxietate, inclusiv perioada de reducere treptată a dozelor. Extensia tratamentului dincolo de aceste perioade nu trebuie să aibă loc fără o reevaluare a situației.

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.

Există indicații în care fenomenele de întrerupere pot deveni manifeste în intervalul de dozare, în special atunci când doza este mare, în cazul benzodiazepinelor cu durată scurtă de acțiune. Atunci când sunt utilizate benzodiazepine cu o durată lungă de acțiune, este important să se avertizeze împotriva schimbării cu benzodiazepine cu o durată scurtă de acțiune, deoarece pot apărea simptome de întrerupere.

Amnezie

Trebuie să se țină cont de faptul că benzodiazepinele pot induce amnezie anterogradă. Amnezia anterogradă poate apărea folosind doze terapeutice, riscul crescând la doze mai mari. Efectele amnezice pot fi asociate cu un comportament inadecvat. Afecțiunea apare cel mai adesea la câteva ore după ingerarea medicamentului 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 paradoxale și psihice

Reacții cum sunt neliniște, agitație, iritabilitate, agresivitate, iluzii, furie, coșmaruri, halucinații, psihoze, comportament inadecvat și alte reacții adverse comportamentale sunt cunoscute că apar atunci când se utilizează benzodiazepine. În acest caz, utilizarea medicamentelor trebuie întreruptă. Acestea pot apărea mult mai probabil la copii și la persoanele în vârstă.

Riscul asociat utilizării concomitente a opioidelor

Utilizarea concomitentă a Diazepam Terapie și a opioidelor poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamentele asociate, cum este Diazepam Terapie cu opioide, trebuie să fie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Dacă se ia o decizie cu privire la prescrierea medicamentului Diazepam Terapie concomitent cu opioide, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi de asemenea recomandarea generală privind doza la pct. 4.2).

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență informarea pacienților și a persoanelor care îi îngrijesc (acolo unde este cazul) cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Benzodiazepinele nu trebuie administrate la copii fără o evaluare atentă a necesității tratamentului. Durata tratamentului trebuie să fie păstrată la un nivel minim. Deoarece nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta sub 6 luni și adolescenți, diazepamul trebuie utilizat la acest grup de vârstă cu extremă precauție și numai atunci când alte alternative terapeutice nu sunt disponibile.

La pacienții vârstnici și la cei debili trebuie să se administreze o doză mai mică (vezi pct. 4.2). Datorită efectului miorelaxant, există riscul de căderi și, prin urmare de fracturi de șold la vârstnici.

O doză mai mică este de asemenea recomandată pentru pacienții cu insuficiență respiratorie cronică, din cauza riscului de depresie respiratorie.

Benzodiazepinele nu sunt indicate pentru tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă, deoarece acestea pot precipita encefalopatia. În cazul pacienților cu boală hepatică cronică poate fi necesar ca doza să fie redusă.

Trebuie respectate măsurile obișnuite la tratarea pacienților cu insuficiență renală. În insuficiența renală, timpul de înjumătățire al diazepamului este neschimbat, prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozelor la acești pacienți.

Sensibilitatea cerebrală este crescută în insuficiență renală severă. Prin urmare, trebuie utilizate doze mai mici (vezi pct 4.2).

Benzodiazepinele nu sunt recomandate pentru tratamentul primar al bolii psihotice.

Benzodiazepinele nu trebuie utilizate în monoterapie pentru tratamentul depresiei sau anxietății asociate depresiei (suicidul poate fi precipitat la acești pacienți).

În caz de pierdere sau de deces a unei persoane apropiate, ajustarea psihologică poate fi inhibată de benzodiazepine.

Alcoolul trebuie evitat în timpul tratamentului cu diazepam (aditiv în deprimarea SNC).

Diazepamul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de abuz de alcool sau de medicamente, deoarece sunt predispuși la obișnuință și dependență.

Hipoalbuminemia poate predispuce pacientul la incidență mai mare a efectelor secundare sedative.

Prescrierea diazepamului la pacienții cu tulburări de personalitate trebuie realizată cu prudență extremă.

Hipnoticele trebuie evitate la vârstnici, care sunt expuși riscului de a prezenta ataxie și confuzie și astfel având risc de cădere și leziuni. În cazul în care, pe baza necesității clinice, este luată totuși decizia de tratament, acesta trebuie inițiat cu o doză mai mică (vezi pct 4.2).

Este necesară prudență atunci când se utilizează diazepam preoperator la copii, deoarece efectele și timpul de răspuns pot fi nesigure și pot apărea efecte paradoxale.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu este recomandat

Alcoolul

Diazepamul nu trebuie utilizat împreună cu alcool (inhibiție CNS creșterea efectelor sedative: afectarea capacității de a conduce/a folosi utilaje).

Oxibatul de sodiu

De evitat utilizarea concomitentă (creșterea efectelor oxibatului de sodiu).

Inhibitori de protează HIV

De evitat utilizarea concomitentă (risc crescut de sedare prelungită) - vezi mai jos pentru zidovudină.

De luat în considerare

Interacțiuni farmacodinamice

Dacă diazepamul este utilizat cu alte medicamente care acționează la nivel central, trebuie acordată o atenție specială farmacologiei medicamentelor, în special pentru cele care pot potența sau pot fi potențate prin acțiunea diazepam, cum sunt neuroleptice, anxiolitice/sedative, hipnotice, antidepresive, anticonvulsivante, antihistaminice sedative, antipsihotice, anestezice pentru anestezie generală și analgezice narcotice. O astfel de utilizare concomitentă poate crește efectele sedative și poate provoca depresia funcțiilor respiratorii și cardiovasculare. Utilizarea concomitentă de analgezice narcotice poate promova dependența psihică din cauza creșterii efectelor euforigene.

Medicamente antiepileptice

Studii farmacocinetice privind posibilele interacțiuni între diazepam și medicamente antiepileptice au arătat rezultate contradictorii. Au fost raportate depresie și creșterea nivelului medicamentelor, precum și fără modificări.

Fenobarbital administrat concomitent poate duce la un efect aditiv al SNC. Risc crescut de sedare și deprimare respiratorie. Fenobarbitalul este un inductor cunoscut al CYP3A4 și crește metabolismul hepatic pentru diazepam. Efect redus al diazepamului.

O atenție specială trebuie acordată în ajustarea dozei în stadiile inițiale ale tratamentului.

Efectele secundare pot fi mai evidente cu hidantoine sau barbiturice.

S-a raportat că diazepamul este deplasat de pe site-urile de legare de proteine de către valproatul de sodiu (creșterea concentrațiilor serice: risc crescut de somnolență).

Analgezice narcotice

Creșterea euforiei poate duce la creșterea dependenței psihologice.

Alte medicamente care cresc efectul sedativ al diazepamului

Cisapridă, lofexidină, nabilonă, disulfiram și relaxante musculare - baclofen, tizanidină, suxametoniū și tubocurarin.

Opioide

Utilizarea concomitentă a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamente asociate, cum este Diazepam Terapia cu opioide, crește riscul de sedare, depresie respiratorie, comă și deces datorită efectului deprimant adițional al SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Medicamente care afectează enzimele hepatice (în special ale citocromului P450):

Inhibitorii (de exemplu cimetidină, izoniazidă, eritromicină, omeprazol, esomeprazol) reduc clearance-ul și pot potența acțiunea benzodiazepinelor.

Itraconazol, ketoconazol, și într-o măsură mai mică fluconazol și voriconazol sunt inhibitori puternici ai citocromului P450 izoenzima CYP3A4 și pot crește concentrațiile plasmatiche ale benzodiazepinelor. Efectele benzodiazepinelor pot fi crescute și prelungite prin administrarea concomitentă. Poate fi necesară o reducere a dozei de benzodiazepine.

Rifamicină (rifampicină)

Rifampicina este un inductor puternic al CYP3A4 și crește substanțial metabolismul hepatic și clearance-ul de diazepam. Într-un studiu cu subiecți sănătoși administrarea a 600 mg sau 1,2 g pe zi rifampicină timp de 7 zile a dus la creșterea clearance-ului de diazepam de aproximativ patru ori. Administrarea concomitentă cu rifampicină determină scăderea semnificativă a concentrațiilor de diazepam. Efect redus pentru diazepam. Trebuie evitată utilizarea concomitentă de rifampicină și diazepam.

Antihipertensive, vasodilatatoare și diuretice

Creșterea efectului hipotensiv al inhibitorilor ECA, alfa-blocante, antagoniști ai receptorilor angiotensinei-II, canalelor de calciu, blocante adrenergice, blocante neuronale, beta-blocante, moxonidină, nitrați, hidralazină, minoxidil, nitroprusiat de sodiu și diuretice. Creșterea efectului sedativ cu alfa-blocante sau moxonidină.

Dopaminergice

Posibil antagonism cu efectul levodopa.

Antiacide

Utilizarea concomitentă poate întârzia absorbția de diazepam.

Medicamente antivirale (atazanavir, ritonavir, delavirdină, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)

Medicamentele antivirale pot inhiba calea metabolică a CYP3A4 a diazepamului. Risc crescut de sedare și deprimare respiratorie. Prin urmare, utilizarea concomitentă trebuie evitată.

Zidovudină

Creșterea clearance-ului zidovudinei de către diazepam.

Contraceptive orale

Inhibarea metabolismului oxidativ al diazepam. Efecte crescute de diazepam.

Administrarea concomitentă de diazepam și contraceptive orale combinate se știe că determină sângerări. Mecanismul acestei reacții nu este cunoscută. S-au raportat sângerari, dar nu ineficiența contraceptivelor.

Teofilină

Un mecanism propus este legarea competitivă a teofilinei de receptorii de adenzină din creier.

Contracarea efectelor farmacodinamice ale diazepamului, de exemplu, reducerea efectelor de sedare și psihomotorii.

Cafeina

Utilizarea concomitentă poate duce la reducerea efectelor de sedare și efectelor anxiolitice ale diazepamului.

Sucul de grapefruit

Inhibarea CYP3A4 poate crește concentrația plasmatică de diazepam (posibil sedare crescută și amnezie).

Cmax este crescută de 1,5 ori și ASC de 3,2 ori. Posibil efect crescut al diazepamului.

Această interacțiune poate avea o semnificație redusă la persoanele sănătoase, dar nu este clar dacă alți factori, cum sunt vârsta sau ciroza hepatică cresc riscul de reacții adverse la utilizarea concomitentă.

Clozapină

Mecanismul: sinergism farmacodinamic.

Efect: hipotensiune arterială severă, depresie respiratorie, stare de inconștiență și potențial letal de stop cardiac și/sau respirator. De aceea, nu este recomandată utilizarea concomitentă și trebuie evitată.

Interacțiuni farmacocinetice medicament-medicament

Diazepamul este metabolizat în principal la metaboliții activi farmacologic N-desmetildiazepam, temazepam și oxazepam. Metabolizarea oxidativă a diazepamului este mediată de izoenzimele CYP3A4 și CYP2C19. Oxazepamul și temazepamul sunt conjugate în continuare la acid glucuronic. Inhibitorii de CYP3A4 și/sau CYP2C19 pot duce la concentrații crescute de diazepam în timp ce medicamentele inductoare enzimatic, cum sunt rifampicina, *Hypericum perforatum* și anumite antiepileptice pot avea ca rezultat substanțial scăderea concentrațiilor plasmatice ale diazepamului.

Carbamazepina

Carbamazepina este un inductor cunoscut al CYP3A4 și crește metabolismul hepatic de diazepam. Acest lucru poate duce la creșterea de până la trei ori a clearance-ului plasmatic și la un timp de înjumătățire mai scurt pentru diazepam. Reducerea efectului diazepamului.

Fenitoina

Fenitoina este un inductor cunoscut al CYP3A4 și crește metabolismul hepatic de diazepam. Reducerea efectului diazepamului. Metabolismul fenitoină poate fi mărit sau micșorat sau să rămână neschimbat de către diazepam într-un mod imprevizibil. Concentrația serică de fenitoină poate fi crescută sau scăzută. Concentrațiile de fenitoină trebuie monitorizate mai atent atunci când se adaugă sau se întrerupe administrarea de diazepam.

Azoli (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol)

Creșterea concentrației plasmatice de benzodiazepine, datorită inhibării CYP3A4 și/sau CYP2C19 în calea metabolică.

Fluconazol: Administrarea concomitentă cu 400 mg fluconazol în prima zi și 200 mg în a doua zi a crescut ASC de diazepam 5 mg doză unică orală de 2,5 ori și a prelungit timpul de înjumătățire de la 31 de ore la 73 de ore.

Voriconazol: Un studiu cu subiecți sănătoși a constatat că 400 mg de voriconazol de două ori pe zi în prima zi și 200 mg de două ori pe zi, în a doua zi a crescut ASC diazepam 5 mg doză unică orală de 2,2 ori și a prelungit timpul de înjumătățire de 31 ore la 61 de ore.

Risc crescut de efecte nedorite și de toxicitate a benzodiazepinelor. Utilizarea concomitentă trebuie evitată sau doza de diazepam redusă.

Fluvoxamină

Fluvoxamina inhibă atât CYP3A4 cât și CYP2C19 care duce la inhibarea metabolismului oxidativ de diazepam. Administrarea concomitentă cu fluvoxamina determină creșterea timpului de înjumătățire și creșterea de aproximativ 190% a concentrațiilor plasmatice (ASC) de diazepam. Somnolență, reducerea performanțelor psihomotorii și a memoriei. De preferat, se vor utiliza benzodiazepine metabolizate printr-o cale non-oxidativă.

Corticosteroidi

Utilizarea cronică de corticosteroidi poate determina metabolizarea crescută de diazepam din cauza inducției izoenzimei citocromului P450 CYP3A4, sau a enzimelor responsabile de glucuronoconjugare. Reducerea efectului diazepamului.

Cimetidina

Cimetidina inhibă metabolizarea hepatică a diazepamului, reducerea clearance-ului și prelungirea timpului de înjumătățire. Într-un studiu în care a fost administrată doza de 300 mg cimetidină de patru ori pe zi timp de 2 săptămâni, nivelul plasmatic combinat de diazepam și metabolitul său activ, demetildiazepamul, s-a dovedit a fi crescut cu 57%, dar timpii de reacție și alte teste motorii și intelectuale au rămas neafectate. Creșterea acțiunii diazepamului și risc crescut de somnolență. Reducerea dozei de diazepam poate fi necesară.

Omeprazol

Omeprazolul inhibă calea metabolică CYP2C19 pentru diazepam. Omeprazol prelungeste timpul de înjumătățire prin eliminare de diazepam și crește concentrațiile plasmatice (ASC) de diazepam aproximativ între 30% - 120%. Efectul se vede la CYP2C19 metabolizatori rapizi, dar nu la metabolizatorii lenți, cu un

clearance scăzut de diazepam. Acțiune crescută a diazepamului. Reducerea dozei de diazepam poate fi necesară.

Esomeprazol

Esomeprazol inhibă calea metabolică CYP2C19 pentru diazepam. Administrarea concomitentă cu esomeprazol determină timp de înjumătățire prelungit și o creștere a concentrațiilor plasmatice (ASC) de diazepam cu aproximativ 80%. Efect crescut al diazepamului. Reducerea dozei de diazepam poate fi necesară.

Isoniazida

Isoniazida inhibă calea metabolică CYP2C19 și CYP3A4 pentru diazepam. Administrarea concomitentă cu izoniazidă 90 mg două ori pe zi timp de 3 zile a dus la un timp de eliminare prelungit pentru diazepam și la o creștere de 35% a concentrației plasmatice a (ASC) de diazepam. Efect crescut al diazepamului.

Fluoxetina

Fluoxetina inhibă metabolizarea diazepamului prin CYP2C19 și alte căi, determinând concentrații plasmatice crescute și scăderea clearance-ului pentru diazepam. Efect crescut al diazepamului. Utilizarea concomitentă trebuie monitorizată îndeaproape.

Disulfiram

Reducerea metabolismului de diazepam duce la prelungirea timpului de înjumătățire și la creșterea concentrației plasmatice de diazepam. Eliminarea metaboliților N-demetil de diazepam este încetinită, poate duce la efecte sedative marcate. Risc crescut de inhibare a CNS cum este sedarea.

Cisaprida

Absorbție mai rapidă a diazepamului. Creștere temporară a efectelor sedative ale diazepamului administrat oral.

Levodopa

Utilizarea concomitentă cu diazepam a dus la efecte reduse de levodopa într-un număr mic de cazuri raportate.

Ketamina

Datorită proceselor oxidative similare, diazepamul inhibă competitiv metabolismul ketaminei. Premedicația cu diazepam duce la prelungirea timpului de înjumătățire de ketamină, cu creșterea efectelor. Creșterea sedării.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile cu benzodiazepine la animale au arătat efecte minore asupra fătului în timp ce câteva studii au raportat tulburări de comportament târzii la puii expuși *in utero*. Nu se utilizează în timpul sarcinii, mai ales în primele și ultimele trimestre, cu excepția cazului în care există motive întemeiate. Utilizarea benzodiazepinelor în primul trimestru ar putea duce la o creștere mică a riscului de malformații congenitale, în special de cheiloschizis, dar o relație de cauzalitate nu a fost stabilită.

În cazul în care medicamentul este prescris pentru o femeie de vârstă fertilă, ea trebuie să fie avertizată să se adreseze medicului ei în ceea ce privește întreruperea medicamentului în cazul în care intenționează să rămână gravidă sau bănuiește că este gravidă.

Sarcina

În cazul în care, din motive medicale întemeiate, medicamentul este administrat în ultima perioadă a sarcinii, sau în timpul travaliului în doze mari, pot fi așteptate efecte ale nou-născutului precum hipotermie, hipotonie ("sindromul copilului flasc"), aritmie cardiacă fetală, supt slab și depresie respiratorie moderată ca urmare a acțiunii farmacologice a medicamentului. La nou-născuți trebuie amintit că sistemul de enzime implicate în metabolizarea medicamentului nu este încă pe deplin dezvoltat (mai ales la copiii prematuri).

Mai mult de atât, copiii născuți din mame care au luat benzodiazepine cronic în timpul ultimelor etape ale sarcinii pot să dezvolte dependență fizică și pot avea un risc de a dezvolta simptome de întrerupere în perioada postnatală.

Alăptare

Benzodiazepinele se găsesc în laptele matern. Rapoartele au demonstrat că raportul concentrației lapte/plasmă variază între 0,2 și 2,7. Prin urmare, există un risc de acumulare la copilul alăptat. Benzodiazepinele nu trebuie administrate mamelor care alăptează.

Fertilitate

Studiile de fertilitate la animale au evidențiat o scădere a ratei sarcinii și a redus numărul de pui supraviețuitori la șobolani, la doze mari. Nu există date la om.

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

Pacienții trebuie informați că, la fel ca toate medicamentele de acest tip, Diazepam Terapie 10 mg poate modifica performanța pacienților privind abilitățile. Pot să apară afectare funcțională și sedare în dimineața următoare și timp de mai multe zile după tratament. Sedare, amnezie, tulburări de concentrare și afectarea funcției musculare pot afecta în mod negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă apare durată insuficientă a somnului, poate fi crescută probabilitatea de afectare a vigilenței (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie sfătuiți în continuare că alcoolul poate intensifica orice afectare și trebuie, prin urmare, să fie evitat în timpul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt somnolență, apatie emoțională, vigilență redusă, confuzie, fatigabilitate, cefalee, amețeli, slăbiciune musculară, ataxie sau diplopie. Aceste fenomene apar predominant la începutul tratamentului și de obicei dispar la administrare prelungită. La pacienții vârstnici poate apare confuzie la doze mari. Există un risc crescut de căderi și fracturi asociate la pacienții vârstnici care folosesc benzodiazepine.

A fost raportată creșterea salivăției și a secreției bronșice, în special la copii.

Amnezie

Amnezia anterogradă poate să apară utilizând doze terapeutice, riscul crescând la doze mai mari. Efectele amnezice pot fi asociate cu un comportament inadecvat (vezi pct 4.4).

Dependența

Utilizarea cronică (chiar și la doze terapeutice) poate duce la dezvoltarea dependenței fizice și psihice: întreruperea tratamentului poate duce la fenomene de sevraj sau de rebound (vezi pct 4.4). A fost raportat abuzul de benzodiazepine.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt clasificate în funcție de următoarele:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ la $<1/1000$)

Foarte rare ($<1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate și sisteme	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Rare	Discrazii sangvine
	Foarte rare	Leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Anafilaxie

Tulburări psihice	Frecvente	Confuzie
	Rare	Reacții paradoxale și psihice, cum sunt excitabilitate, neliniște, agitație, iritabilitate, agresivitate, iluzii, furie, halucinații, psihoze, amnezie, coșmaruri, tulburări de comportament și alte reacții adverse comportamentale. ^a Aplatizare emoțională, scăderea vigilenței și depresie ^b
Tulburări ale sistemului nervous	Foarte frecvente	Somnolență
	Frecvente	Ataxie, afectarea abilităților motorii, tremor
	Mai puțin frecvente	Amnezie anterogradă ^c Dificultăți de concentrare, tulburări de echilibru, amețeli, cefalee, tulburări de vorbire
	Rare	Inconștiență, insomnie, dizartrie
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	Tulburări reversibile ale vederii: vedere încețoșată, diplopie, nistagmus
Tulburări acustice și vestibulare	Cu frecvență necunoscută	Vertij
Tulburări cardiace	Rare	Bradycardie, insuficiență cardiacă inclusiv stop cardiac
	Cu frecvență necunoscută	Aritmii
Tulburări vasculare	Rare	Hipotensiune arterială, depresie circulatorie, sincopă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Depresie respiratorie
	Rare	Stop respirator, secreție bronșică crescută
	Cu frecvență necunoscută	Apnee
Tulburări gastrointestinale	Mai puțin frecvente	Tulburări gastrointestinale (greață, vărsături, constipație, diaree), secreție salivară crescută
	Rare	Xerostomie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări hepatobiliare	Rare	Icter, modificări ale parametrilor hepatici (creștere de ALT, AST, fosfatază alcalină)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Reacții cutanate alergice (prurit, eritem, erupții cutanate)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Miastenie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Retenție urinară, incontinență
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	Rare	Ginecomastie, impotență, libidou crescut sau redus
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală, simptome de sevraj (anxietate, panică, palpitații, transpirații, tremor, tulburări gastrointestinale, iritabilitate, agresivitate, perturbarea percepției senzoriale, spasme musculare, stare de rau general, pierderea poftei de mâncare, psihoză paranoidă, delir și atacuri epileptice) ^d
	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie
Investigații diagnostice	Foarte rare	Creșterea transaminazelor
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Cu frecvență necunoscută	Au fost raportate cazuri de căderi și fracturi la utilizatorii de benzodiazepine. Riscul este crescut la cei care au luat sedative concomitent (inclusiv băuturi alcoolice) și la vârstnici.

- a Cunoscută că apar atunci când se utilizează benzodiazepine sau medicamente înrudite cu benzodiazepinele. Aceste reacții pot fi destul de severe. Ele sunt mult mai probabil să apară la copii și persoanele în vârstă. Diazepamul trebuie întrerupt în cazul în care apar astfel de simptome (vezi pct 4.4). Consumul cronic (chiar și la doze terapeutice) poate duce la dezvoltarea dependenței fizice: întreruperea tratamentului poate duce la fenomene de întrerupere sau de rebound (vezi pct. 4.4).
- b Depresia preexistentă poate fi demascată în timpul utilizării benzodiazepinelor.
- c Pot apărea utilizând doze terapeutice, riscul crescând la doze mai mari. Efectele amnezice pot fi asociate cu un comportament inadecvat (vezi pct 4.4).
- d Probabilitatea și gradul de severitate al simptomelor de sevraj este dependentă de durata tratamentului, nivelul dozei și gradul de dependență.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. 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>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele de supradozaj cu diazepam sunt în principal intensificarea efectelor terapeutice (ataxie, somnolență, dizartrie, sedare, slăbiciune musculară, somn profund, hipotensiune arterială, bradicardie, nistagmus) sau excitație paroxistică. În cele mai multe cazuri este necesară numai observarea funcțiilor vitale.

Supradozajul extrem poate duce la comă, areflexie, depresie cardio-respiratorie și apnee, care necesită tratament adecvat (ventilație, suport cardiovascular). Efectele deprimante respiratorii ale benzodiazepinelor sunt mai grave la pacienții cu boală obstructivă cronică severă a căilor respiratorii. Efecte grave de supradozaj includ, de asemenea rabdomioliză și hipotermie.

Tratament

Monitorizarea semnelor vitale ale pacientului și instituirea de măsuri de susținere, după cum indică starea clinică a pacientului. În special, pacienții pot necesita tratament simptomatic pentru efecte cardio-respiratorii sau efecte asupra sistemului nervos central.

Se consideră analiza gazelor sanguine arteriale la pacienții care au un nivel redus de conștiență (GCS <8; AVPU scară P sau U) sau saturații reduse de oxigen pe puls oximetrie.

Absorbția suplimentară trebuie prevenită folosind o metodă adecvată de exemplu, tratament în decurs de 1-2 ore, cu cărbune activat (50 g pentru un adult, 1g/kg pentru un copil) la adulți care au luat mai mult de 100 mg sau de copii care au luat mai mult de 1 mg/kg într-o oră, cu condiția ca aceștia să nu fie prea somnolenți. Dacă se utilizează cărbune activat protecția căilor respiratorii este imperativă pentru pacienții somnolenți. În cazul ingestiei mixte poate fi luat în considerare lavajul gastric, însă nu ca o măsură de rutină.

Hipotensiunea arterială va fi corectată prin ridicarea picioarelor și prin administrarea adecvată de fluide. În cazul în care hipotensiunea arterială este determinată în principal de scăderea rezistenței vasculare sistemice, pot fi benefice medicamente cu activitate alfa-adrenergică, cum sunt noradrenalina sau dopamina în doze mari (10-30 micrograme/kg/min). Doza de inotrope trebuie ajustată în funcție de tensiunea arterială.

Dacă hipotensiunea arterială severă persistă în ciuda măsurilor de mai sus, trebuie luată în considerare monitorizarea presiunii venoase centrale.

Sunt indicate măsuri suportive în funcție de starea clinică a pacientului.

Benzodiazepinele nu sunt eliminate în mod semnificativ din organism prin dializă.

Dacă depresia SNC este severă se ia în considerare utilizarea de flumazenil, un antagonist benzodiazepinic. Flumazenil nu este recomandat ca un test de diagnostic de rutină la pacienții cu nivel redus de conștiență. Acesta trebuie administrat numai în condiții monitorizate atent. Acesta poate fi utilizat uneori ca o alternativă la ventilație la copiii care sunt conștienți, sau la pacienții cu BPOC, pentru a evita necesitatea de ventilare. Nu este necesar sau oportun în cazuri de otrăvire pentru a inversa pe deplin efectul benzodiazepinelor. Acesta are un timp de înjumătățire scurt (aproximativ o oră), prin urmare, pacienții la care este administrat flumazenil vor necesita monitorizare pentru efectele sale cunoscute. Flumazenil este contraindicat atunci când pacienții au ingerat mai multe medicamente. Trebuie utilizat cu precauție extremă în prezența medicamentelor care reduc pragul convulsivant (de exemplu, antidepresive triciclice). Trebuie consultate informațiile de prescriere pentru flumazenil pentru informații suplimentare cu privire la utilizarea corectă a acestui medicament.

Aceasta se datorează faptului că benzodiazepinele pot suprima convulsiile induse prin al doilea medicament; antagonismul prin flumazenil poate dezvălui status epilepticus sever, care este foarte dificil de controlat. Contraindicații la utilizarea de flumazenil includ caracteristici sugestive a unei ingestii de antidepresive triciclice, inclusiv QRS largi, midriază. Utilizarea la pacienți după stop cardiac, de asemenea contraindicat.

Trebuie să fie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de convulsii, traumatism cranian sau utilizare cronică de benzodiazepine.

Ocazional ventilația artificială poate fi necesară, dar în general, doar câteva probleme sunt întâlnite, deși schimbările de comportament sunt probabile la copii.

Efectele supradozajului sunt mai severe atunci când diazepamul este luat cu medicamente cu acțiune la nivel central, în special alcool, și în lipsa unor măsuri de susținere, se poate dovedi fatal.

Dacă se produce excitație, barbituricele nu trebuie utilizate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anxiolitice, benzodiazepine și derivați.

Cod ATC: N05B A01

Diazepamul este folosit ca anxiolitic și sedativ. În plus are proprietăți miorelaxante și anticonvulsivante. Are o activitate autonomă redusă.

Efectele anxiolitic, sedativ și anticonvulsivant implică mecanismele GABA-ergice din sistemul nervos central.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Diazepamul se absoarbe rapid și complet din tractul gastrointestinal, concentrațiile plasmatice maxime apar la 30-90 minute de la administrarea orală.

Distribuție

Diazepamul și metaboliții săi se leagă de proteinele plasmatice în proporție mare (98%). Diazepam și metaboliții săi traversează barierele hemato-encefalică și placentară și sunt, de asemenea, găsiți în laptele matern în concentrații de aproximativ o zecime din cele din plasma maternă (vezi pct. 4.6). Volumul aparent de distribuție este de 1-2 l / kg.

Metabolizare

Diazepamul este metabolizat în principal la metaboliți activi farmacologici, cum sunt N-desmetil-diazepam, temazepam și oxazepam.

Metabolizarea oxidativă a diazepamului este mediată de izoenzimele CYP3A4 și CYP2C19. Oxazepamul și temazepamul sunt conjugați în continuare la acid glucuronic.

Eliminare

Declinul din profilul concentrație plasmatică-timp din plasmă după administrarea orală este bifazic, o fază inițială de distribuție rapidă și extensivă urmată de o fază de eliminare terminală prelungită (timp de înjumătățire de până la 48 de ore). Timpul terminal de înjumătățire prin eliminare a metabolitului activ N-desmetildiazepam este de până la 100 de ore. Diazepamul și metaboliții săi sunt excretați în principal în urină, în principal în formele lor conjugate. Clearance-ul de diazepam este de 20 - 30ml/min.

Metabolitul poate să ajungă la starea de echilibru în timp de două săptămâni.

Farmacocinetica în situații clinice speciale

Timpul de înjumătățire prin eliminare poate fi prelungit la nou-născuți, la vârstnici și la pacienții cu boli hepatice. În insuficiența renală, timpul de înjumătățire al diazepamului este neschimbat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate

Potențialul carcinogen al diazepamului cu administrare orală a fost studiat la mai multe specii de rozătoare. O creștere a incidenței tumorilor hepatocelulare a avut loc la șoareci masculi. Nu a fost observată nici o creștere semnificativă a incidenței tumorilor la femelele de șoarece, șobolani, hamsteri sau gerbili.

Mutagenicitate

Un număr de studii au furnizat dovezi slabe ale unui potențial mutagen la concentrații ridicate, care sunt, totuși, mult peste dozele terapeutice la om.

Afectarea fertilității

Studiile de reproducere la șobolani au arătat scăderi ale numărului de sarcini și a numărului de pui supraviețuitori după administrarea de doze orale de 100 mg/kg/zi, înainte și în timpul împerecherii, în întreaga gestație și în alăptare.

Teratogenicitate

Diazepamul s-a dovedit teratogen la șoareci, la doze de 45-50 mg/kg, 100mg/kg și 140 mg/kg/zi precum și la hamsteri la 280 mg / kg. În schimb, acest medicament s-a dovedit teratogen la doze de 80 și 300 mg/kg/zi la șobolan și la 20 și 50 mg/kg/zi la iepuri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Lactoză anhidră
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA,
Str. Fabricii nr.124, Cluj-Napoca, Romania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8702/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Martie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2018