

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

DIAKSI 5 mg/2,5 ml
DIAKSI 10 mg/2,5 ml
(diazepam)
ректален раствор

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

DIAKSI 5 mg/2.5 ml ректален раствор
DIAKSI 10 mg/2.5 ml ректален раствор

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанца:

DIAKSI 5 mg/2.5 ml: секој раствор од 2.5 ml (1 ректална туба) содржи 5 mg диазепам
DIAKSI 10 mg/2.5 ml: секој раствор од 2.5 ml (1 ректална туба) содржи 10 mg диазепам

Експципиенси:

бензил алкохол37.5
метанол (96%).....250 mg
пропилен гликол.....1000 mg
натриум бензоат (E211).....122.5 mg
За целосна листа на експципиенси, види дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Ректален раствор

Чист, безбоен до светло жолт вискозен течен раствор во туби за ректална употреба

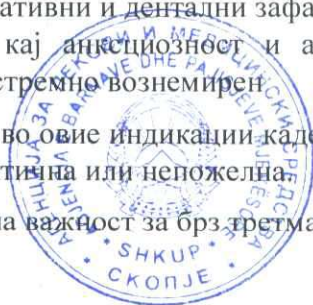
4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Епилептични и фебрилни конвузии
- За намалување на мускулниот спазам предизвикан од тетанус
- Како седатив во мали оперативни и дентални зафати
- Прв избор на употреба кај анксиозност и агитација, кога нарушувањето е сериозно и пациентот е екстремно вознемирен

ДИАКСИ може да се употребува во овие индикации каде е потребен брз ефект, а примена на интравенска инјекција е непрактична или непожелна.

ДИАКСИ може да биде од особена важност за брз третман на конвулзии кај деца.



4.2 Дозирање и метод на администрација

Дозирање

Вообичаената доза изнесува 0,25 – 0,5 mg/kg. Дозата зависи од возраста, телесната тежина и од индивидуалниот одговор на терапијата. ДИАКСИ е исто така достапен во целосни дози од 10mg. Кај дози од 10 mg ДИАКСИ, препорачано е 10 mg ректален раствор. Бидејќи ДИАКСИ се произведува во единечни фиксни дози од 5 и 10 mg, дозирањето се администрира во единечни дози од 5 или 10 mg, се до следното дозирање.

Препорачани дози:

Педијатриска популација

Деца: под 10 kg (помалку од 1 година): не е препорачано

од 10 до 15 kg (1 до 3 години): 1 туба од 5mg

Вметнете ја тубата дополовина, до каде што е млазницата.

Над 15 kg (повеќе од 3 години): треба да се употреби 1 туба од 10mg ДИАКСИ.

Кај деца, доколку после 10 минути не се добие никаков ефект, дозата може да се повтори.

Дозата може да се повторува на секои 12 часа. Доколку дозирањето се повторува, респирацијата треба да биде под мониторинг.

Возрасни

Возрасни: треба да се употребуват две туби од по 10mg ДИАКСИ.

Кај возрасни, доколку нема никаков ефект после 10 минути, може да се употреби дополнителна доза од 10 mg ДИАКСИ. Дозата може да се повторува на секои 12 часа. Во случај на зголемени иницијални дози или при повторување надозите, респирацијата треба да биде под мониторинг.

Доколку конвулзиите сеуште не се под контрола, треба да се превземат други антиконвулзивни мерки.

Третманот треба да се одвива во најбрз можен период. Треба да се употребува најмалаефикасна доза која ќе може да ги контролира симптомите.

Пациентите треба да се под константна проверка и потребата за продолжување на третманот треба да биде евалуирана, особено кај пациенти кои немаат симптоми.

Постари и ослабени пациенти

Кај постари и ослабени пациенти, дозата треба да биде половина од дозата за возрасни.

Пациенти со дисфункција на црниот дроб и бубрежите

Кај пациенти со дисфункција на црниот дроб и бубрежите, исто така може да биде потребна редукција на дозата.

Пациенти со хронична респираторна инсуфициенција



Кај пациенти со хронична респираторна инсуфициенција се препорачува пониска доза, поради ризикот од респираторна депресија.

Метод на администрација

Само за ректална администрација. Секоја туба е за еднократна употреба.

Фолијата треба да биде отстранета непосредно пред употреба.

Растворот се употребува ректално. При употреба, возрасните пациенти треба бидат во странична положба, додека децата треба да бидат во странична положба или изпружени.

- a) Отстранете ја фолијата, одвртете и отстранете го капачето.
- b) Вметнете ја млазницата од тубата целосно во ректумот. Кај деца под 15 kg млазницата вметнете ја само до половина. Држете ја тубата насочена надолу. Треба да се истисне целата содржина од тубата, со силно притискање на тубата со Вашиот палец и показалец.
- c) За да спречите растворот да се врати назад во тубата, извлекете ја тубата и понатаму стисната. Држете ги хемисферите на задникот стегнати заедно за кратко време.

Овој лек е соодветен за акутни клинички интервенции.

Во случаи на подолготрајна употреба на ДИАКСИ, прекилот на терапијата треба да биде со постепено намалување на дозата. На овој начин се намалуваат несаканите ефекти кои може да се јават со прекин на терапијата (види дел 4.4 и 4.8).

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанца, други бензодиазепини или на било кој од ексципиентите наведени во дел 6.1.
- Мијастенија гравис
- Тешка респираторна инсуфициенција
- Синдром на апнеа при спиење
- Тешка хепатална инсуфициенција

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Диазепам треба да се употребува со особена претпазливост кај пациенти со:

- Бубрежна или хепатална дисфункција
- Хронична пулмонарна инсуфициенција
- Органски мозочни промени, особено артериосклероза

Диазепам не треба да се употребува во случај на загуба или ужаснување, бидејќи може да се инхибира психолошкото прилагодување на ситуацијата.

На почетокот на терапија, индивидуалниот одговор на терапијата кај секој пациент треба да биде мониториран, со цел да се препознае било какво предозирање како резултат на



акумулација на лекот. Ова особено се однесува на постари и ослабени пациенти, деца и адолесценти.

Диазепам не смее да се употребува истовремено со алкохол, поради тоа што може да дојде со зголемување на седативните ефекти. Пациентите треба да бидат посветувани за истовремената примена на лекот со други лекови, со цел да се избегне ризик од длабока седација која може да резултира со сериозни последици кај пациентот. (види дел 4.5). Лекови кои се депресанти на централниот нервен систем: истовремена примена на диазепам со други ЦНС депресанти може да резултираат со зголемување на ефектите на депресија на ЦНС, што може да доведе до длабока седација и клинички релевантна кардиоваскуларна и/или респираторна депресија (види дел 4.5).

Истовремена употреба на опиоиди

Истовремена употреба на бензодиазепини и опиоиди може да резултира со длабока седација, респираторна депресија, кома или смрт (види дел 4.5).

Резервирајте истовременото препишување на овие лекови кај пациенти кај кои алтернативните опции за третман се неадекватни и ограничете ги дозите и времетраењето на потребниот минимум. Следете ги пациентите за појава на знаци и симптоми на респираторна депресија и седација.

Педијатриска популација

Деца и адолесценти не смеат да употребуваат диазепам без внимателна проценка од потребата, времетраењето на третманот мора да биде сведен на минимум.

Посебни групи на пациенти

Постари пациенти (≥ 65 години)

Кај постари пациенти препорачано е посебна претпазливост поради ризикот од паѓање и последични фрактури, особено во текот на ноќта. Кај постари пациенти треба да се употребува редуцирана доза (види дел 4.2).

Високо-ризични пациенти

Не е препорачана употреба на диазепам за примарно лечење на психотични болести.

Диазепам не треба да се употребува во случаи на фобични или обсессивни состојби, ниту пак да се употребува како монотерапија при третман на депресија или анксиозност која е асоцирана со депресија, поради ризикот од суицидност кој постои кај оваа група на пациенти (види дел 4.8).

Како и кај другите бензодиазепини, треба особено внимателно се препишува диазепам кај пациенти кои имаат нарушувања на личноста. Дезинхибирачките ефекти на бензодиазепините може да се манифестираат како причинители за суицидност кај пациенти кои се депресивни или покажуваат агресивно однесување кон самите себе и кон другите.

Диазепам не е индициран за третирање на пациенти со хронична хепатална инсуфициенција, бидејќи може да предизвика енцефалопатија (види дел 4.3).



Диазепам треба да се употребува особено внимателно кај пациенти со историја на употреба на алкохол или дрога.

Пациентите кои се наоѓаат во шок можат да бидат третирани со диазепам само доколку се превземени истовремени мерки за корекција на недостатокот на волумен, со цел да се избегнат дополнителните негативни ефекти врз циркулацијата. Кинетиката на диазепам може да биде променета од страна на хиповолемија, бидејќи диазепам има висок волумен на дистрибуција и липофилни својства.

Развој на толеранција

Губење на ефикасност (толеранција) може да се појави после долготрајна употреба и повторено земање на бензодиазепини во период од неколку недели.

Развој на зависност

Употребата на бензодиазепини може да доведе до развој на психолошка и физичка зависност. Тоа не се однесува само на злоупотребата на особено високи дози, туку и на опсегот на терапијата. Ризикот од појава на зависност се зголемува со дозите и времетраењето на третманот. Овој ризик исто така се зголемува кај пациенти со историја на зависност од алкохол или лекови или пак злоупотреба на дрога.

Долготрајната употреба на лекот треба да се избегнува, освен доколку постои оправдана индикација и доколку бенефитот од лекување е поголем од ризикот од развој на толеранција и зависност. Пациентот мора да биде евалуиран во период не подолг од 4 недели. Најчесто, времетраењето на лекување не треба да е подолго од 8-12 недели, вклучително и процесот на постепено намалување на терапијата. Продолжување на терапија не треба да постои без ре-евалуација на пациентот.

Доколку се појави физичка зависност, повлекувањето на терапијата е придружено со симптоми (види подолу).

Ефекти напрекин на терапијата / Симптоми на повлекување

Симптоми кои се јавуваат по прекин на терапијата со бензодиазепини, можат да се јават и при нормални терапевтски дози дадени во краток временски период и вклучуваат наручување на спиењето, зголемено спиење, главоболки, болки во мускулите, екстремна анксиозност, тензија, немир, потење, тресење, промени во расположението, конфузија и иритација. Во потешки случаи, може да дојде до следниве симптоми: состојба на конфузија, нереалност, оттуѓување од личноста, хиперакузија, вкочанетост и трнење на екстремитетите, преосетливост на светлина, врева и физички контакт, халуцинации или епилептични напади. Ова треба да се земе предвид при лекување на пациентите повеќе од неколку дена.

Рекурентна несоница и вознемиреност: минлив синдром кај кој симптомите кои доведоа до третман со бензодиазепини се јавуваат повторно во засилена форма по прекин на терапијата. Може да биде придружен со други реакции, вклучително и промени во расположението, вознемиреност или нарушувања на спиењето и немир. Бидејќи ризикот



од појава на повлекување / враќање е поголем по нагло прекинување на третманот, се препорачува постепено намалување на дозите.

Пациентот треба да биде известен пред започнување на терапијата за ограничувањето на времетраењето на терапијата и за постепеното намалување на дозата. Истото треба, да му биде детално објаснето на пациентот. Исто така, пациентот треба да биде свесен за ризикот за повратниот феномен, со цел да се намали вознемиреноста доколку симптомите повторно се јават по прекилот на терапијата.

Кога се применуваат бензодиазепини со долготрајно делување, важно е да се предупредат пациентите дека, доколку преминат на терапија на бензодиазепини со краткотрајно делување, може да се јават симптомите на повлекување.

Амнезија

Бензодиазепините можат да предизвикаат антероградна амнезија. Оваа состојбата се јавува најчесто неколку часа по ингестија на лекот, затоа, за да се намали ризикот, пациентите треба да бидат сигурни дека ќе имаат непрекинат сон од 7 до 8 часа. (види дел 4.8)

Психијатриски и парадоксални реакции

При примена на бензодиазепини, можат да се јават реакции како немир, агитација, иритација, агесија, делузија бес, ноќна мора, халуцинации, психози, несоодветно однесување и други нарушувања во однесувањето. Доколку дојде до појава на истите, лекот треба да се прекине. Овие симптоми се појавуваат најчесто кај деца и кај постари лица.

Болничка администрација

Може да се употреби за болничка администрација (на пример: мали хируршки или дентални процедури), пациентот може да биде отпуштен дома само доколку е придружуван од некого (види дел 4.7).

Информации за ексципиентите

Пропилен гликол може да предизвика кожна иритација.

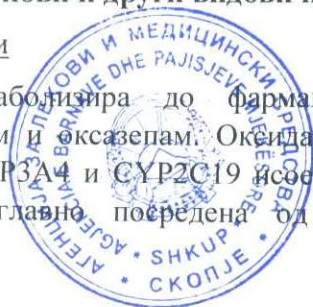
Бензоична киселина и натриум бензоат може да предизвикаат локална иритација.

Бензил алкохол може да предизвика алергиски реакции или слаба локална иритација.

4.5 Интеракции со други лекови и други видови на интеракции

Фармакокинетски интеракции

Диазепам главно се метаболизира до фармаколошки активни метаболити N-десметилдiazепам, темазепам и оксазепам. Оксидативниот метаболизам на diaзепам е посредуван од страна на CYP3A4 и CYP2C19 изоензимите. In-vitro студиите покажале дека хидроксилацијата е главно посредена од страна на CYP3A4, каде двата



исоензими, CYP3A4 и CYP2C19, се вклучени во N-деметилација. Овие *in-vitro* набљудувања беа потврдени од наоди во *in-vivo* студии.

Истовремено конзумирање на лекови со активни супстанции кои се инхибитори или поттикнувачина CYP3A4 и/или CYP2C19, може да ја променат фармакокинетиката на диазепам. Така, CYP3A4 и CYP2C19 инхибиторите, како што се изониазид, циметидин, омепразол, дисулфирам, флувоксамин, флуоксетим, орални контрацептиви и HIV протеаза инхибитори, може да доведат до длабока и пролонгирана седација. Ензим поттикнувачките лекови како што се рифампицин, кантарион (*hypericum perforatum*) и одредени антиепилептици, може да доведат до намалување на плазматските концентрации на диазепам.

Итраконазол, кетоназол, и во помала мера флуконазол и вориконазол се потентни инхибитори на цитохром P450 исоензимот CYP3A4 и може да ги зголеми плазматските нивоа на бензодиазепините. Ефектите на бензодиазепините може да бидат зголемени и пролонгирани при истовремена употреба. Може да биде потребно намалувањето на дозата на бензодиазепините.

Се покажало дека циметидин и омепразол го намалуваат клиренсот на бензодиазепините и може да го засилат нивното дејство, додека познати поттикнувачи на хепатални ензими, како на пр. рифампицин, може да го зголемат клиренсот на бензодиазепините. Фенобарбитал и фенитоин може да го забрзат метаболизмот на диазепам.

Концентрациите на фенитоин исто така може да биде зголемени, намалени или да останат непроменети со ко-администрација на диазепам.

Метаболизмот на диазепам може да биде забрзан од страна на теофилин и со пушење.

Фармакодинамски интеракции

Взаемно потенцирање на дејството и ефекти како што е силна седација или респираторна и кардиоваскуларна депресија, може да се јави доколку диазепам се даде заедно со други лекови кои имаат ЦНС депресантни својства, како:

- антипсихотици
- анксиолитици
- седативи, хипнотици, наркотични аналгетици (опиоиди), анестетици
- антиепилептици
- седативни антихистаминици
- антидепресанти

Во случаи каде наркотичните аналгетици го засилуваат чувството на еуфорија, тоа може исто така да води до зголемување на физичката зависност.

Истовремена употреба на бензодиазепини и опиоиди може да резултира со длабока седација, респираторна депресија, кома и смрт (види дел 4.4).



Седативниот ефект може да биде засилен доколку лекот се употребува во комбинација со алкохол. Ова влијае врз способноста за возење и управување со машини. Истовремената употреба со алкохол не е препорачана (види дел 4.4, 4.7 и 4.9).

Истовремена администрација на бупренорфин (потентен аналгетик) може да води до респираторно блокирање и циркулаторен колапс.

Со можноста за зголемување на ризикот од респираторна депресија, истовремената употреба на бензодиазепини и натриум оксидат треба да се избегнува.

Диазепам може да ги инхибира терапевтските ефекти на леводопа.

Истовремената администрација на мускулни релаксанти може да ги потенцира мускулно-релакирачките ефект, особено кај постари пациенти и при повисоки дози (постои ризик од паѓање!).

Други информации

Поради бавната елиминација на диазепам, можни се интеракции дури и по завршувањето на терапијата со диазепам.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Жени со потенцијал да останат бремени

Жените кои имаат можност да останат бремени треба да се советуваат да го контактираат својот лекар во врска со прекин на употреба на лекот, доколку планираат да останат бремени или мислат дека се бремени.

Бременост

Нема достапни информации кои укажуваат на сигурност на користење на диазепам за време на бременост. Диазепам не треба да се употребува особено во првиот и третиот триместар, освен доколку бенефитот од лекот го надминува ризикот.

Кај луѓето, ризикот од вродени аномалии за време на перорална администрација на терапевтски дози на бензодиазепин се чини дека е мал, иако неколку епидемиолошки студии сугерираат на зголемен ризик од појава на расцеп на непцето. Постојат прикази на случајна вродени аномалии, ментална ретардација и нистагмус кај новороденчиња кои биле изложени на предозирање со бензодиазепин и интоксикација за време на пренаталниот период.

Доколку лекот се администрира во подоцнежна фаза од бременоста или за време на породување во големи дози или повторени помали дози, може да се јави хипотермија, хипотонија и умерена респираторна депресија, неправилности во феталната срцева работа и лошо цицање (т.н. флопи инфант синдром) поради фармаколошкото дејство на лекот.

Освен тоа, новороденчињата на мајки кои користеле бензодиазепини хронично за време на подоцнежните фази од бременоста, може да имаат развиено физичка зависност и



постои ризик од развивање на симптоми на повлекување од терапијата (како на пример хиперактивност, иритабилност) во пост-наталниот период.

Доење

Диазепам се излучува во мајчиното млеко и поради тоа неговата употреба за време на доењето треба да се избегнува.

Диазепам се метаболизира значително поспоро кај новороденчињата во споредба со децата и возрасните. Поради тоа, доколку терапијата со диазепам е неопходна, доењето треба да биде прекинато, со цел да се избегнат несакани ефекти кај новороденчето.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување машини

Седација, амнезија, нарушена концентрација и мускулна функција може да влијаат врз способност за возење и управување со машини. Во случај на недоволно спиење, веројатноста за намалено внимание е зголемена. Пациентите третирани со ДИАКСИ не треба да возат или да управуваат со машини најмалку 24 часа после администрација на последната доза.

4.8 Несакани реакции

Поспаност, отупени емоции, намалена внимателност, конфузија, замор, главоболка, вртоглавица, мускулна слабост, атаксија или дупла визија. Сите овие реакции се јавуваат на почетокот на терапијата и обично исчезнуваат со повторена администрација на лекот. Други несакани реакции како гастроинтестинални нарушувања, промени во либидото и кожни реакции биле пријавени повремено. Постари лица и ослабени пациенти се особено подложни на овие несакани реакции, затоа кај нив може да биде потребно намалување на дозите.

Според честотата на јавување, несаканите дејства се класифицирани по органски системи (според MeDRA класификација) како:

многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), непозната честота (не може да се одреди од расположивите податоци).

Нарушувања на крвниот и лимфниот систем

Ретки: крвна дискразија, вклучувајќи и тромбоцитопенија

Метаболни и нутритивни нарушувања

Ретки: зголемен апетит

Психијатриски нарушувања

Чести: намалена внимателност, отупени емоции, конфузија, антероградна амнезија која може да биде придружена со несоодветно однесување, парадоксални реакции*



Невообичаени: нарушена концентрација

Ретки: губење на либидо, зголемување на либидо

Кај суспектни пациенти, незабележителната депресија може да стане евидентна.

Нарушувања на нервен систем

Чести: несакана тешка седација, поспаност, главоболки, вртоглавица (со ризик од паѓање кај постарилица), атаксија, дисартрија вклучувајќи и засилен говор, тремор

Очни нарушувања

Чести: дупла визија

Ретки: други визуелни нарушувања вклучувајќи замаглен вид и нистагмус

Нарушувања на ушите и лавиринтот

Непознати: вертиго

Срцеви нарушувања

Ретки: брадикардија, срцева слабост вклучувајќи и срцев прекин

Васкулари нарушувања

Ретки: хипотензија

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Ретки: ларингеална спазма, респираторна депресија вклучувајќи и апнеа и респираторен прекин

Гастроинтестинални нарушувања

Ретки: мачнина, повраќање, епигастрична болка, опстипација, дијареа, сува уста

Непознато: зголемена саливација

Хепатобилијарни нарушувања

Ретки: холестатска жолтица, хепато-целуларна жолтица

Нарушувања на кожа и поткожно ткиво

Многу ретки: Алергиски реакции на кожата вклучувајќи пруритус, уртикарија и ангиоедема

Мускуло-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво

Вообичаени: зголемен мускулен спазам, мијастенија

Ренални и уринарни нарушувања

Ретки: задршка на урина, инконтиненција

Нарушувања на репродуктивен систем и гради

Ретки: менструални пореметувања



Општи нарушувања и состојби на администрација

Чести: замор

Ретки: болки во градите, симптоми на мамурлак**

Непознато: ризик од паѓање

Истражувања

Ретки: промени во хепаталните параметри (покачување на ALT, AST, алкална фосфатаза)

Зависност

Употребата (дури и во терапевтски дози) може да води доразвој на физичка зависност: прекин на терапијата може да доведе до појава на симптоми од повлекување или повратен феномен (виџ дел 4.4). Може да се јави физичка зависност. Пријавувани се случаи на злоупотреба на бензодиазепини.

*Парадоксални реакции (акута екситација, суицидални тендеции, немир, агитација, иритабилност, нестабилност, анксиозност, агресија, бес, тензија, заблуда, ноќни мори, инсомнија, психози, халуцинации, непријателство, несоодветно однесување) може да се јават со употреба на бензодиазепини, а поверојатно е да се јават кај деца и постари лица. Доколку дојде до појава на овие несакани ефекти, треба да се прекине со употреба на лекот.

**Во утрата после вечерната администрација на лекот, симптоми на мамурлак (нарушувања на концентрацијата и резидуален замор), како и дневна седација може да ја нарушат способноста на реагирање.

Пријавувањенанесаканиреакции

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптомите на предозирање се посериозни доколку лекот се зема заедно со други супстанции кои што делуваат на ЦНС, како што е алкохолот.

Симптоми на предозирање

Предозирањето најчесто се манифестира преку зголемување на депресија врз централниот нервен систем почнувајќи од поспаност па се до кома. Во полесни случаи симптомите вклучуваат поспаност, сомноленција, дисартрија, ментална конфузија, нистагмус и летаргија. Во потешки случаи симптомите може да вклучат атаксија, арефлексија, апнеја, хипотонија, хипотензија, кардиореспираторна депресија, ретко кома и многу ретко смрт.

Респираторната депресија предизвикана од бензодиазепини ги засилува веќе постојечките респираторни нарушувања кај пациенти со респираторни болести. Кај пациенти со сериозна интоксикација, депресија на виталите функции може да се појави, особено врз респираторниот систем (цианоза, респираторен



прекин, срцеви прекини, во овие случаи потребен е мониторинг го центар за интензивна нега!).

Како што паѓа нивото на лекот, може да се дојде до појава на сериозна агитација, инсомнија и, најверојатно, големи конвулзии.

Лекување од предозирање

При лекување од предозирање од било кој лек, треба да се има во предвид дека може да се користат повеќе агенци.

Лекувањето е симптоматски. Респирација, срцеви отчукувања, крвен притисок и телесната температура треба да се под мониторинг и треба да се превземат супортивни мерки за да се одржи кардиоваскуларната и респираторната функција.

Симптоматски третман на кариореспираторниот и централниот нервен систем може биде особено неопходно. Хипотензијата може да се третира со симпатомиметици. Доколку се појави респиратора инсуфициенција, што исто така може да биде како резултат на намален периферен мускулен тонус, неопходна е асистирана респирација.

После преголема доза на дијазепам, мерките за присилна диуреза и дијализа веројатно нема да бидат многу ефикасни, поради врзување на протеините со високите плазматски концентрации на дијазепам и големиот волумен на дистрибуција.

Со цел да се спречат ЦНС-депресантните ефекти на бензодиазепините, ретко може да биде неопходно да се употреби специфичен бензодиазепински антагонист, флумазенил. Пациентот мора да е под целосен мониторинг, бидејќи флумазенилот не го антагонизира само седативот ефект, но исто така и, на пример, антиконвулзивните и анксиолитичките ефекти. Поради краткиот полуживот на елиминација од приближно 1 час, пациентите мора да бидат задржани под константен мониторинг се додека дејството на флумазенил не помине. Флумазенил е контраиндициран доколку има истовремена употреба на лекови кои гонамалуваат прагот на треска (на пример трициклични антидепресиви). За повеќе информации околу правилна употреба на лекот, Ве молиме видете го Збирниот извештај за особените на лекот за флумазенил.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: анксиолитик

АТЦ код: N05BA01

Дијазепам е психотропна супстанца од групата на 1,4-бензодиазепини со назначени својства на супресија на тензија, агитација и анксиозност, како и седативно и хипнотично дејство. Дополнително, дијазепам покажува својства на мускулен релаксант и антиконвулзант. Се користи за краткотрајно лекување на аксциозост и тензични состојби,



како седатив и премедикант во контрола на мускулен спазам и за лекување на симптоми на повлекување од алкохол.

Диазепам се врзува за специфични рецептори во централниот нервен систем и за одредени периферни органи. Бензодиазепинските рецептори во ЦНС имаат блиска функциоална конекција со рецепторите на GABA-ергичниот трансмитерниот систем. После врзување со бензодиазепинскиот рецептор, диазепамот го зголемува инхибиторниот ефект на GABA-ергичната трансмисијата.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Апсорбција

После ректалната администрација на растоворот, диазепам се апсорбира брзо и речиси комплетно од страна на ректумот.

Почетокот на терапевтскиот ефект настануванеколку минути по ректалната администрација. Брзината на покачување на нивото на серумска концентрација на лековите после ректална администрација е приближно иста како и по интравенска администрација, но пик плазматските концентрации се пониски после ректална отколку после интравенска администрација. Кај возрасни максималните плазматски концентрации при администрација на 10 mg дијазепам како ректален раствор, се постигнуваат послеотприлика 10-30 минути (околу 150-400 ng/ml).

Дистрибуција

Диазепам во висок процент се врзува за плазматските протеини (95-99%). Волуменот на дистрибуција е помеѓу 0,95 и 2 l/kg телесна тежина, во зависност од возраста. Диазепамот е липофилна супстанца и брзо навлегува во цереброспиналната течност. Диазепам и неговиот главен метаболит N-десметилдиазепам, ја преминуваат плацентата и се излучуваат во мајчиното млеко.

Биотрансформација, елиминација

Диазепам главно се метаболизира во црниот дроб. Неговите метаболити, N-десметилдиазепам (нордиазепам), темазепам и оксазепам, кои се појавуваат во урината како глукурониди, се исто така фармаколошки активни супстанции. Само 20% од метаболитите се детектирани во уриата во првите 72 часа.

Диазепам има двофазен полуживот на елиминација со почетна фаза на брза дистрибуција проследена со пролонгиранатерминална фаза на елиминација, од 1-2 дена. За активните метаболити, N-десметилдиазепам, темазепам и оксазепам, полуживотите на елиминација се 30-100 часа, 10-20 часа и 5-15 часа, соодветно.

Екскрецијата е главно ренална и делумно билијарна. Тоа зависи од возраста, како и од хепаталната и реналната функција.



Метаболизмот и елиминацијата кај новороденчињата е значително побавенотколку кај деца и возрасни. Кај постари лица елиминацијата е пролонгирана со фактор од 2 до 4. Кај пациенти со оштетувања на реналната функција, елиминацијата е исто така пролонгирана. Кај пациентите патални нарушувања (цироза на црн дроб, хепатитис), елиминацијата е пролонгирана со фактор 2.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Студиите за хронична токсичност кај животни не даваат податоци за промените предизвикани од овој лек. Нема долгорочни студии кај животни за испитување на канцерогениот потенцијал на диазепам. Неколку испитувања посочиле на слабо мутагениот потенцијал во дози многу повисоки од терапевтските дози кај луѓето.

Изучувана е локална толерација со примена на единечна или повторена доза врз конјунктивалната кесичка кај зајци и ректум кај кучиња. Само минимална иритација била забележана. Немао системски промени.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Листа на ексципиенси

бензил алкохол
етанол (96%)
пропилен гликол
натриум бензоат
10% хлороводородна киселина (заприлагоувањена pH)
чиста вода

6.2 Инкомпатибилности

Нема познати инкомпатибилности

6.3 Рок на употреба

24 месеци.

6.4 Услови на чување

Да се чува на собна температура под 25°C

6.5 Природа и содржина на пакувањето

DIAXSI 5 mg/2.5 ml: во алуминиумска фолија, LDPE ректална туба со капацитет од 2,5 ml (5 ректални туби/кутија). Секоја туба содржи 2,5 ml раствор



DIAKSI 10 mg/2.5 ml: во алуминиумска фолија, LDPE ректална туба со капацитет од 2,5 ml (5 ректални туби/кутија). Секоја туба содржи 2,5 ml раствор

6.6 Посебни мерки на отстранување и начини на ракување

Неискористените производи или отпадни материјали мора да се отстранат во согласност со важечката локална регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

РИФАМ доо, ул. „Мара Угриноска“ бр.144, Гостивар, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

DIAKSI 5 mg/2.5 ml:

DIAKSI 10 mg/2.5 ml:

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО

DIAKSI 5 mg/2.5 ml:

DIAKSI 10 mg/2.5 ml:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември, 2019

