

DIAZEPAM/ДИАЗЕПАМ

diazepam
обложени таблети

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

DIAZEPAM / ДИАЗЕПАМ

diazepam

ATC N05B A01

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Обложени таблети 2 mg;5 mg

Состав:

1 обложена таблета содржи 2 mg диазепам, помошни супстанции.

1 обложена таблета содржи 5 mg диазепам, помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Обложена таблета.

4 КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Возрасни

- 1) Краткотрајно олеснување (2-4 недели) на анксиозност која е тешка, онеспособувачка, или го подложува пациентот на неприфатлива вознемиреност, и која се јавува сама или поврзана со несоница или краткотрајно психосоматско, органско или психотично заболување.
- 2) Церебрална парализа.
- 3) Мускулен спазам.
- 4) Како додаток на третман кај одредени видови на епилепсија (на пример, миоклонус).
- 5) Симптоматски третман на акутно одвикнување од алкохол.
- 6) Како орална премедикација кај нервозни стоматолошки пациенти.
- 7) За премедикација пред операција.

Деца

- 1) Контрола на напнатост и иритабилност кај церебрална спастичност, во селектирани случаи.
- 2) Како додаток за контрола на мускулен спазам кај тетанус.
- 3) Орална премедикација (Видете дел 4.4)



4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Како анксиолитик, треба да се применува најниската ефективна доза; дозниот режим не треба да надминува 4 недели и третманот треба постепено да се прекинува. На пациентите кои примале бензодиазепини во тек на долг временски период, може да им биде потребен продолжен период на повлекување. Не се препорачува долготрајна хронична примена.

Возрасни:

Анксиозни состојби, опсесивно-компулсивни неврози, и други психијатриски нарушувања: 5-30 mg дневно во поделени дози.

Несоница поврзана со анксиозност: 5-15 mg пред легнување.

Церебрална парализа: 5-60 mg дневно во поделени дози.

Спастицитет на горен моторен неврон: 5-60 mg дневно во поделени дози.

Мускулен спазам од различна етиологија, фиброзитис, цервикална спондилоза: 5-15 mg дневно во поделени дози.

Додаток на терапија кај некои видови на епилепсија: 2-60 mg дневно во поделени дози.

Одвигнување од алкохол: 5-20 mg, ако е потребно се повторува за 2 до 4 часа.

Орална премедикација кај стоматолошки пациенти: 5 mg ноќта пред интервенцијата, 5 mg наутро и 5mg два часа пред интервенцијата.

Орална премедикација пред хируршка интервенција: 5 mg-20 mg.

Деца:

Спастични деца со минимално мозочно оштетување: 5 mg-40 mg дневно во поделени дози.

Орална премедикација пред операција (Видете дел 4.4): 2 mg-10 mg.

Стари и изнемоштени пациенти:

Дозата треба да биде половина од погоре препорачаните дози.

Ренално и хепатална оштетување (види дел 4.4):

Примената на диазепам кај хепатално оштетување може да предизвика кома, па затоа дозата треба да се намали или да се земе во предвид алтернативен лек. Кај тешка ренална инсуфициенција дозата треба да се намали.

Начин на примена

За орална примена.

4.3. Контраиндикации

- Позната хиперсензитивност кон бензодиазепини и било која друга состојка на лекот.
- Фобични или опсесивни состојби; хронични психози (може да се јават парадоксални реакции).
- Акутна пулмонална инсуфициенција; респираторна депресија (може да се влоши вентилаторната инсуфициенција).



- Миастенија гравис (состојбата може да се влоши).
- “Sleep арпеа” синдром (состојбата може да се влоши).
- Тешка хепатална инсуфициенција (полуживотот на елиминација на диазепам може да се продолжи).
- Акутна порфирија.
- Диазепам не треба да се применува како монотерапија кај пациенти со депресија или пак оние со анксиозност и депресија, бидејќи кај таквите пациенти може да се предизвика самоубиство.

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

• *Времетраење на третманот* – Времетраењето на третманот треба да биде што е можно пократоко, во зависност од индикацијата, но не треба да надминува повеќе од 4 недели. Со третманот не треба да се продолжи после 4 недели, без претходна реevaluација на состојбата на пациентот.

При започнување на терапијата, би било корисно да се извести пациентот дека терапијата ќе биде со ограничено времетраење и дека дозата постепено ќе се намалува. Исто така, важно е пациентот да биде свесен за можноста за враќање на болеста, со што при повторна појава на симптомите на болеста, би се намалила неговата вознемиреност.

• *Зависност и прекинување* - Симптоми на прекинување се јавуваат при примена на бензодиазепини во нормални терапевтски дози, дадени во краток временски период.

Употребата на диазепам може да доведе до појава на физичка и психичка зависност. Ризикот од зависноста се зголемува со зголемување на дозата и времетраењето на третманот, како и кај пациенти со историја на алкохолизам и злоупотреба на лекови.

Откако ќе се појават симптоми на физичка зависност, наглото прекинување на терапијата ќе биде придружено со симптоми на прекинување (Видете дел 4.8 Несакани дејстава).

• *Повторна појава на несоница и анксиозност:* При прекинување на терапијата, може да се појави транзитoren синдром, при што симптомите што довеле до лекување со диазепам се повторуваат во засилена форма. Може да биде придружен и со други реакции, вклучувајќи промени во расположението, анксиозност или нарушувања на спиењето и немир. Бидејќи ризикот од повторна појава на болеста е поголем при нагло прекинување на третманот, се препорачува постепено намалување на дозата.

Бидејќи наглото прекинување на третманот со бензодиазепини може да доведе до појава на конвулзии, особена претпазливост е потребна кај пациенти со епилепсија, други пациенти со историја за грчеви или зависници од алкохол.

• *Толеранција* - границите на толеранција кај пациенти со органски церебрални промени (особено артериосклероза) или кардио-респираторна инсуфициенција.



може да бидат многу широки; потребна е претпазливост при адаптација на дозата кај такви пациенти.

Со редовна примена на бензодиазепините, во тек на неколку недели, може да дојде до појава на намалување на ефикасноста на хипнотичките ефекти.

- Алкохол треба да се избегнува за време на третманот со диазепам (поради дополнителна депресија врз ЦНС).
- Амнезија - Диазепам може да предизвика антероградна амнезија. Состојбата се јавува најчесто неколку часа по ингестија на лекот и затоа за да се намали ризикот, пациентите треба да бидат сигурни дека ќе бидат во можност да имаат непрекинат сон од 7-8 часа. Антероградната амнезија може да се јави при употреба на терапевтски дози, иако ризикот се зголемува при повисоки дози.
- Во случај на загуба или жалост, психолошката адаптација може да биде попречена од страна на бензодиазепините.
- Диазепам треба да се користи со претпазливост кај пациенти со историја на злоупотреба на алкохол или лекови, бидејќи овие пациенти се предиспонирани на хабитуација и зависност.
- Хипоалбуминемијата може да биде предиспозиција за повисока инциденца на седативни несакани дејства.
- Потребна е голема претпазливост при пропишување на диазепам кај пациенти со нарушувања на личноста.
- Бензодиазепините не треба да се употребуваат кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција, бидејќи може да предизвикаат енцефалопатија.
- Церебралната чувствителност е зголемена во случај на тешка ренална инсуфициенција, поради што треба да се применуваат пониски дози (Видете дел 4.2).
- Примената на хипнотици треба да се избегнува кај постарите лица кои се изложени на ризик од атаксија и конфузија, поради опасноста од паѓање и повреда. Ако врз основа на медицинска потреба, се одлучи за терапија со бензодиазепини, третманот треба да започне со пониска доза (Видете дел 4.2).
- Потребна е претпазливост при примена на диазепам периперативно кај деца, бидејќи ефектите и времето на одговор може да бидат непостојани и поради можноста од појава на парадоксални ефекти.
- При примена на бензодиазепини се јавуваат реакции како немир, агитација, иритабилност, агресивност, делузија, бес, кошмари, халуцинации, психоза, несоодветно однесување и други несакани дејства во однос на однесувањето. Во случај на појава на вакви несакани дејства, употребата на лекот треба да се прекине. Поголема е веројатноста за појава на овие несакани дејства кај децата и постарите лица.



Енципиенси:

Диазепам обложените таблети содржат лактоза. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Ларр лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорпција, не може да го употребуваат овој лек.

Диазепам обложените таблети содржат и сахароза. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на фруктоза, глукозо-галактозна малапсорпција или сахароза-изомалтаза инсуфициенција, не може да го употребуваат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Треба да се земат во предвид следниве интеракции на диазепам:

- Може да се јави зголемена седација или респираторна или кардиоваскуларна инхибиција ако диазепам се даде истовремено со други лекови со ЦНС депресивни својства како што се: антипсихотици (на пример клозапин), наркотични аналгетици, антидепресиви (на пример флувоксамин), хипнотици, општи анестетици, антихистаминици, лофексидин, набилон, дисулфирам, мускулни релаксанти, алкохол.

Во случај на наркотични аналгетици, може да се јави зголемување на еуфоријата, што резултира со зголемување на зависноста.

- Зголемени плазма концентрации на зотепин.

- Циметидинот, контрацептивите кои содржат естроген, дисулфирамот, еритромицинот може да го инхибираат метаболизмот на диазепам во хепарот.

- Лекови за третман на улкус: Омепразол и циметидин може да ја зголемат плазма концентрацијата на диазепам.

- Антибактериски лекови: Изонијазид може да го инхибира метаболизмот на диазепам. Рифампицин може да го зголеми метаболизмот на диазепам.

- Антивирални лекови: Треба да се избегнува истовремена употреба на диазепам со ампренавир и ритонавир, поради зголемениот ризик од пролонгирана седација и респираторна депресија.

- Антиепилептични лекови: Фармакокинетските студии за потенцијалните интеракции помеѓу диазепам и антиепилептичните лекови покажале противречни резултати. Пријавено е и намалување и зголемување на плазматските нивоа на лековите, или не биле забележани никакви промени. Фенобарбитон ако се зема истовремено со диазепам, може да доведе до дополнителен ЦНС ефект. Затоа, потребна е посебна претпазливост при адаптација на дозата во почетните фази на третманот.

- Алкохол: При истовремена примена на алкохол со диазепам, може да се зголемат



седативните ефекти. Поради тоа, треба да се избегнува истовремена примена со алкохол.

- Антихипертензивни, диуретици, нитрати: Може да се јават зголемени хипотензивни ефекти. Зголемено седативно дејство се јавува и при истовремена примена на дизапам со алфа блокатори или моксонидин.
- Допаминаргици: Истовремената употреба со бензодиазепини може да го намали терапевтскиот ефект на леводопа.
- Баклофен или тизанидин (зголемено седативно дејство).
- Антациди (истовремената употреба може да ја одложи апсорпцијата на дизапам).
- Азоли (вориконазол, флуконазол): итраконазол, кетоконазол, и во помала мера флуконазол се инхибитори на цитохром Р450 изоензимот СYP3A4 и може да ги зголемат плазматските нивоа на бензодиазепините. При истовремена примена, ефектите на бензодиазепините може да бидат зголемени и продолжени. Поради тоа, може да биде потребно намалување на дозата на бензодиазепинот.
- Теофилин го зголемува метаболизмот на дизапам, што доведува до намалување на ефектот на дизапам.
- Сокот од грејпфрут го инхибира СYP3A4 и може да ја зголеми плазма концентрацијата на дизапам и степенот на седација и амнезија. Оваа интеракција е од несигнификантно значење кај здравите индивидуи, но сепак она што не е јасно е дали други фактори, како што старост или цироза на црниот дроб, го зголемуваат ризикот од несакани дејства при истовремена употреба.

4.6. Бременост и лактација

Безбедноста на дизапам во период на бременост, не е утврдена. Дизапам не треба да се применува во првиот и третиот триместар од бременоста. Примената на бензодиазепини во првиот триместар, може да доведе до мало зголемување на ризикот од конгенитални малформации, особено расцеп на уста, меѓутоа причинско-последична врска не е утврдена.

Ако лекот е пропишан на жена со потенцијал за раѓање, треба да се предупреди да контактира со нејзиниот лекар во врска со прекин на лекот, доколку има намера да забремени или се сомнева дека е бремена.

Ако, поради медицински причини, лекот во високи дози се применува во текот на доцната фаза од бременоста, или за време на породувањето, како резултат на фармаколошко дејство на лекот, кај новороденото може да се очекува појава на хипотермија, хипотонија и умерена респираторна депресија.

Исто така, новороденчињата чии мајки хронично земале бензодиазепини во текот на подоцнежните фази на бременоста, може да имаат развиено физичка зависност и кај нив постои ризик во постнаталниот период симптоми на повлекување.



Бензодиазепините се излачуваат во мајчиното млеко. Во извештаите се покажало дека односот млеко:плазма концентрација варира меѓу 0.2 и 2.7. Според тоа, постои ризик од акумулација кај доени деца. Бензодиазепините не треба да се даваат на мајки кои дојат.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Седацијата, амнезијата и нарушената мускулна функција може да влијаат врз способноста за возење или ракување со машини. При недоволно времетраење на сонот, веројатноста за појава на нарушена будност може да се зголеми (Видете интеракции).

Нарушена функција и седација може да се јави следното утро и неколку дена потоа.

4.8. Несакани дејства

Во текот на првата недела од примената или кога се применуваат високи дози, може да делуваат седативно и да се предизвика одреден степен на поспаност. Во такви случаи, пожелно е половина од вкупниот дневен внес да се даде навечер, а остатокот во поделени дози во текот на денот.

Старите и изнемоштени пациенти, особено се чувствителни на дејствата на лековите со депресивно дејство врз ЦНС, поради што, да се јави конфузија, особено ако се присутни органски мозочни промени; поради тоа, дозата на диазепам не треба да надминува половина од препорачаната доза за други возрасни пациенти.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Алергиски реакции (исип на кожата или јадеж) се јавуваат ретко.

Нарушувања на централниот и периферниот нервен систем

Поспаност, седација, несигурност, атаксија се чести несакани дејства (овие дејства се дозно-зависни и може да се перзистираат и следниот ден, дури и по единечна доза). Главоболка, вертиго, дистонични ефекти се јавуваат ретко. Нарушена моторна способност, вртоглавица, мускулна слабост, тремор, нејасен говор.

Нарушувања на видот

Визуелни нарушувања ретко се јавуваат.

Психијатриски нарушувања

Флукуации на либидото се јавуваат ретко. Антероградна амнезија, потешкотии со концентрацијата, абнормални психолошки реакции, негативни дејства во однос на однесувањето кои вклучуваат парадоксално агресивни испади, возбуда, збунетост и депресија со самоубиствени тенденции.

Нарушувања на гастроинтестиналниот систем

Гастроинтестинални тегоби се јавуваат ретко. Зголемена секреција на слива.



Нарушувања на хепатобилијарниот систем

Жолтица ретко се јавува.

Ендокрини нарушувања

Гинекомастија.

Срцеви нарушувања

Хипотензија ретко се јавува.

Нарушувања на респираторен систем

Респираторна депресија.

Нарушувања на крвта

Крвни дискразии се ретко се јавуваат.

Нарушувања на уринарниот систем

Уринарна ретенција ретко се јавува.

Општи нарушувања

Замор, анафилакса.

Симптоми на прекинување

Развој на зависност е честа појава по редовна употреба на бензодиазепини, дури и во терапевтски дози во тек на краток временски период, особено кај пациенти со историја за злоупотреба на алкохол или лекови, или значајни растројства на личноста. Прекинувањето на терапијата може да резултира со феномен на прекинување или rebound феномен (Видете 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост). Симптомите на прекинување вклучуваат анксиозност, депресија, нарушена концентрација, несоница, главоболка, вртоглавица, тинитус, губиток на апетит, тремор, потење, раздразливост, перцептивни нарушувања како што се преосетливост кон физички, визуелни и аудитивни стимулуси и абнормален вкус, гадење, повраќање, стомачни грчеви, срцебиење, лесна систолна хипертензија, тахикардија, и ортостатска хипотензија.

Ретки и посериозни симптоми вклучуваат мускулни грчеви, конфузна или параноична психоза, конвулзии, халуцинации и состојба слична на делириум тремс. Нарушено спиење со живописни соништа и зголемување на РЕМ спиењето може да бидат присутни неколку недели по повлекувањето на бензодиазепините.

4.9. Предозирање

Симптоми

Симптомите на предозирање со диазепам главно се интензивирање на терапевтските ефекти (атаксија, поспаност, дизартрија, седација, мускулна слабост, длабоко спиење, хипотензија, брадикардија, нистагмус) или парадоксална



ексцитација. Во повеќето случаи потребно е само набљудување на виталните функции.

Екстремното предозирање може да доведе до кома, арефлексија, кардиореспираторна депресија и апнеа, за кои се потребни соодветни противмерки (вентилација, кардиоваскуларна поддршка).

Респираторните депресивни ефекти на бензодиазепините се посериозни кај пациенти со тешка хронична опструктивна болест на дишните патишта.

Сериозните ефекти при предозирање, исто така, вклучуваат рабдомиолиза и хипотермија.

Третман

Одржување на проодни ресираторни патишта и соодветна вентилација.

Активен јаглен (50 g за возрасни, 1g/kg за деца) може да се земе во предвид кај возрасни кои земале повеќе од 100 mg или деца кои земале повеќе од 1mg/kg во тек на еден час, под услов да не се премногу поспани.

Кај симптоматските пациенти, треба да се следи нивото на свест, респираторната фреквенција, пулсна оксиметрија и крвниот притисок.

Кај пациентите кои имаат намалено ниво на свест или имаат намалена кислородна сатурација на пулсна оксиметрија, треба да се земат во предвид артериски крвни гасни анализи (GCS <8; AVPU скала Р или У).

Хипотензијата може да се корегира со подигање на подножјето на креветот и со давање на соодветна течност. Ако се смета дека хипотензијата, главно се должи на намалениот системски васкуларен отпор, лековите со алфа-адренергична активност како норадреналин или високи дози на допамин (10-30 микрограми/kg/min) може да бидат од корист. Дозата на инотропниот лек треба да се титрира во зависност од крвниот притисок.

Доколку тешка хипотензија перзистира и покрај горенаведените мерки, тогаш треба да се земе во предвид мониторирање на централен венски притисок.

Супортивните мерки се индицирани во зависност од клиничката состојба на пациентот.

Бензодиазепини не се отстрануваат значајно со дијализа.

Флумазенил, бензодиазепински антагонист, не се препорачува, како рутински дијагностички тест кај пациенти со намалена ниво на свест. Понекогаш може да се користи како алтернатива за вентилација кај децата кои се неискусни со бензодиазепини, или кај пациенти со ХОББ, за да се избегне потребата за вентилација. Флумазенил има краток полуживот (околу еден час) и во оваа ситуација може да биде потребна инфузија. Флумазенил е контраиндициран кога пациентите имаат голтнато повеќе лекови, особено по истовремена ингестија на бензодиазепин и трицикличен антидепресив или било кој друг лек што



предизвикува напади. Тоа е затоа што бензодиазепините може да ги супримираат нападите предизвикани од вториот лек; антагонизмот со флумазенил може да открие тежок статус епилептикус кој е многу тешко да се контролира.

Контраиндикации за употреба на флумазенил вклучуваат симптоми кои укажуваат на ингестија на трициклични антидепресиви, вклучувајќи широк QRS, или проширени зеници. Исто така, примената кај пациенти после кардијак арест е контраиндицирана.

Претпазливо треба да се применува и кај пациенти со историја на напади, повреда на главата, или хронична примена на бензодиазепини.

Повремено може да биде потребна примена на респиратор, но генерално неколку проблеми се среќаваат, иако промени во однесувањето, се веројатни кај децата.

Во случај на појава на екситација, барбитурати не треба да се применуваат.

Ефектите на предозирање се потешки кога се зема со лекови со централно дејство, особено алкохол, а во отсуство на супортивни мерки, може да биде фатално.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамика

Диазепам е бензодиазепински транквилизер со антиконвулзивно, седативно, миорелаксантно и амнезиско дејство.

5.2. Фармакокинетика

После орална примена диазепам брзо и комплетно се ресорбира од гастроинтестиналниот тракт. Максимални плазматски концентрации се јавуваат во тек на 30-90 минути после орална администрација. Диазепам ја поминува крвно-мозочната бариера и е високо липосолубилан. Диазепам има бифазен полуживот со иницијална брза фаза на дистрибуција, проследена со терминална елиминациона фаза од 1 до 2 дена. Неговото дејство е продолжено преку неговиот активен метаболит, дезметилдiazepam (нордiazepam), со дури подолг полуживот од 2-5 дена. Релативниот дел на овој метаболит во организмот се зголемува при долготрајна администрација.

Диазепам екстензивно се метаболизира во хепарот, и активни метаболити покрај дезметилдiazepam, се оксазепам и темазепам. Диазепамот и неговите метаболити се екскретираат преку урината, или како слободни или во нивните конјугирани форми. Диазепам екстензивно се врзува за плазма протеините.

Плазматскиот полуживот на диазепам е продолжен кај новороденчиња, постари пациенти и кај пациенти со ренално или хепатално заболување. Диазепам и неговите метаболити ја поминуваат плацентарната бариера и се излачуваат во мајчиното млеко.



5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Не е апликативно.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на експииенси

Обложени таблети 2 mg

Лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, коповидон, натриум кроскармелоза, магнезиум стеарат, натриум лаурил сулфат, повидон, талк, сахароза, арапска гума, макрогол 6000, натриум бензоат, титан диоксид, боја железо оксид жолта Е 172, боја портокалова Е 110.

Обложени таблети 5 mg

Лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, коповидон, натриум кроскармелоза, магнезиум стеарат, натриум лаурил сулфат, повидон, талк, сахароза, , арапска гума, макрогол 6000, натриум бензоат, титан диоксид, боја хиолин жолта Е 104, боја индиго кармин Е 132, боја портокалова Е 110.

6.2 Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3 Рок на употреба

3 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Пакување

Кутија со 30 обложени таблети од 2 mg во блистер пакување.

Кутија со 30 обложени таблети од 5 mg во блистер пакување.

6.6 Упатство за употреба/ракување

За орална употреба само.

6.7 Начин на издавање

Лекот се издава во аптека со рецепт.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ-Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на I-во решение: 01.10.2002

Датум на I-ва обнова: 12.07.2007



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
07/2012

