

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diazepam Grindeks 5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 5 mg diazepamu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tableta obsahuje 14 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele okrúhle ploché tablety so skosenými hranami a deliacou ryhou na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba úzkosti, napätia a iných fyzických alebo psychických ochorení spojených s úzkosťou u dospelých a detí vo veku od 6 mesiacov. Diazepam môže byť tiež použitý ako doplnok k liečbe úzkosti alebo nepokoja spojeného s psychiatrickými ochoreniami (napr. poruchy správania alebo schizofrénia), alebo ak úzkosť sprevádza funkčnú poruchu.

Je vhodný ako doplnková liečba pre zníženie svalových spazmov spôsobených miestnou traumou (zápal, zranenie). Diazepam môže byť tiež použitý na zmiernenie spasticity pri úrazoch miechy alebo interneurónov v CNS, ako je mozgová obrna a paraplégia, rovnako aj atetóza alebo stiff person syndróm.

Benzodiazepíny sú indikované iba vtedy, ak je porucha závažná, vyvoláva stav neschopnosti alebo vystavuje pacienta extrémnemu utrpeniu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka musí byť stanovená prísne individuálne. Liečba sa začína s najnižšou odporúčanou dávkou. Odporúčaná maximálna dávka nemá byť prekročená.

Dĺžka liečby má byť čo najkratšia (pozri časť 4.4) a nesmie prekročiť 2-3 mesiace, vrátane fázy postupného znižovania dávky.

Stav pacientov má byť pravidelne zhodnotený a potreba pokračovania liečby má byť vyhodnotená najmä v prípadoch, ak je pacient bez príznakov.

V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné predĺžiť liečbu nad uvedenú dobu; ak nastane táto situácia, musí prebehnúť prehodnotenie pacientovho ochorenia.

Na začiatku liečby je vhodné informovať pacienta o obmedzenom trvaní liečby a presne mu vysvetliť, ako sa dávka bude postupne znižovať. Ďalej je dôležité, aby pacient vedel o možnosti „rebound“

fenoménu, ktorý sa objavuje počas postupného znižovania dávky, čím sa má minimalizovať prípadná úzkosť týkajúca sa tohto javu. V prípade benzodiazepínov s krátkym trvaním účinku sa ukazuje, že sa abstinenčný syndróm môže prejaviť počas podávania, najmä ak je dávka vysoká.

Ak používané benzodiazepíny majú dlhé trvanie účinku, ako napríklad diazepam, je dôležité upozorniť pacienta na možný výskyt abstinenčného syndrómu a zmenu v liečbe na krátkodobo pôsobiace benzodiazepíny.

Dospelí

Úvodná dávka je 5-10 mg. Obvyklá dávka je 5-20 mg, v závislosti od závažnosti symptómov. Jednorazová perorálna dávka obvykle nemá prekročiť 10 mg.

Pediatrická populácia

Denná dávka je 0,1-0,3 mg/kg telesnej hmotnosti. Benzodiazepíny nemajú byť podávané deťom bez dôkladného zhodnotenia ich potrebnosti. Trvanie liečby má byť čo najkratšie.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov má byť podaná znížená dávka diazepamu. Títo pacienti majú byť na začiatku liečby pravidelne sledovaní, aby sa znížila dávka a/alebo frekvencia podania a zabránilo sa predávkovaniu ako dôsledku akumulácie lieku.

Porucha funkcie pečene

Pacientom s poruchou funkcie pečene má byť podávaná znížená dávka.

Spôsob podávania

Perorálne podanie. Tablety môžu byť rozdelené na dve rovnaké polovice pre uľahčenie dávkovania.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, iné benzodiazepíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná respiračná porucha.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Syndróm spánkového apnoe.
- Myasthenia gravis.

Benzodiazepíny sa neodporúčajú v prvej línii liečby psychotických ochorení.

Diazepam nemá byť používaný v monoterapii u pacientov s depresiou alebo s úzkosťou spojenou s depresiou, keďže to môže viesť k urýchleniu samovražedných sklonov u týchto pacientov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tolerancia

Po opakovanom užívaní počas dlhšej doby môže dôjsť k určitému oslabeniu účinnosti hypnotického pôsobenia benzodiazepínov.

Závislosť

Užívanie benzodiazepínov a liekov benzodiazepínom príbuzných môže viesť k rozvoju fyzickej alebo psychickej závislosti (pozri časť 4.8). Riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou trvania liečby, je tiež vyššie u pacientov s anamnézou zneužívania alkoholu a/alebo liekov.

Ukončenie liečby

Ak sa vyvinula fyzická závislosť, bude náhle ukončenie liečby sprevádzané abstinenčnými príznakmi. Tie sa môžu prejaviť bolesťou hlavy, svalov, extrémnou úzkosťou, napätím, nepokojom, zmätenosťou

a podráždenosťou. V závažných prípadoch sa môžu objaviť nasledujúce symptómy: derealizácia, depersonalizácia, hyperakúzia, necitlivosť a brnenie v končatinách, precitlivenosť na svetlo, hluk a fyzický kontakt, halucinácie alebo kŕče.

Rebound úzkosti

Po vysadení liečby sa môže prejavovať prechodný syndróm, kedy príznaky, ktoré viedli k liečbe benzodiazepínmi, sa opakujú v zosilnenej forme. To môže byť sprevádzané ďalšími príznakmi ako sú zmeny nálady, úzkosť a nepokoj. Vzhľadom k tomu, že riziko abstinenčných príznakov/rebound fenoménu je väčšie po náhlom prerušení liečby, odporúča sa postupné znižovanie dávok.

Amnézia

Benzodiazepíny môžu vyvolať anterogradnú amnéziu. Tento stav môže nastať pri terapeutických dávkach, pričom najvyššie riziko je pri vyšších dávkach. Amnestické účinky môžu byť sprevádzané neprimeraným správaním.

Psychické a paradoxné reakcie

Boli hlásené paradoxné reakcie ako nepokoj, agitácia, podráždenosť, agresivita, delírium, zúrivosť, nočné mory, halucinácie, psychózy, neprimerané správanie a ďalšie poruchy správania. Ak sa takéto reakcie objavia, má byť užívanie lieku ukončené. Tieto reakcie sa častejšie vyskytujú u detí a starších pacientov.

Súčasnú užívanie alkoholu/liekov tlmiacich CNS

Súčasnemu užívaniu diazepamu s alkoholom a/alebo liekmi tlmiacimi CNS je potrebné sa vyhnúť. Takéto súčasné použitie môže zvýšiť klinické účinky diazepamu, pravdepodobne vrátane závažnej sedácie, klinicky významnej respiračnej a/alebo kardiovaskulárnej depresie (pozri časť 4.5).

Zneužívanie alkoholu alebo liekov v anamnéze

Diazepam má byť podávaný s extrémnou opatnosťou pacientom, ktorí majú v anamnéze závislosť od alkoholu alebo liekov. Diazepam nemá byť podávaný pacientom so závislosťou od liekov tlmiacich CNS, vrátane alkoholu. Výnimkou je liečba akútnych abstinenčných príznakov pri alkoholovej závislosti.

Riziko pri súbežnom užívaní opioidov

Súbežné užívanie Diazepam Grindeks a opioidov môže viesť k útlmu, respiračnej depresii, kóme a smrti. V dôsledku týchto rizík má byť súbežné predpisovanie sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky ako napríklad Diazepam Grindeks, s opioidmi vyhradené iba u pacientov bez alternatívnej možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Diazepam Grindeks súbežne s opioidmi, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie (pozri tiež všeobecné odporúčanie pre dávkovanie v časti 4.2).

Pacienti majú byť pozorne sledovaní pokiaľ ide o prejavy a príznaky respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov (kde je to relevantné), o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starším a oslabeným pacientom má byť podávaná nižšia dávka.

Vzhľadom na riziko respiračnej depresie sa nižšia dávka odporúča u pacientov s chronickým respiračným zlyhaním.

Pri liečbe pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek majú byť prijaté opatrenia zvyčajne pre tieto skupiny pacientov.

Pediatrická populácia

Pretože bezpečnosť a účinnosť u detských pacientov vo veku do 6 mesiacov neboli stanovené, má byť diazepam u tejto vekovej skupiny používaný s extrémnou opatnosťou a iba vtedy, ak iné terapeutické alternatívy nie sú k dispozícii.

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Ak sa diazepam podáva spoločne s inými centrálnie pôsobiacimi tlmiacimi látkami, ako antipsychotiká, anxiolytiká/sedatíva, antidepresíva, hypnotiká, narkotické analgetiká, antiepileptiká, anestetiká a sedatívne antihistaminiká alebo alkohol, môžu byť zosilnené sedatívne, respiračné a hemodynamické účinky.

U pacientov užívajúcich diazepam je potrebné sa vyvarovať požívania alkoholu (pozri časť 4.9).

Farmakokinetické interakcie

Oxidatívny metabolizmus diazepamu, ktorý vedie k tvorbe N-desmetyldiazepamu, 3-hydroxydiazepamu (temazepamu) a oxazepamu, je sprostredkovaný izoenzymami CYP2C19 a CYP3A cytochrómu P450. V *in vitro* štúdiách bolo preukázané, že hydroxylačná reakcia sa uskutočňuje predovšetkým izoformou CYP3A, zatiaľ čo N-demetylácia je sprostredkovaná CYP3A ako aj CYP2C19. Výsledky v *in vivo* štúdiách u dobrovoľníkov potvrdili *in vitro* pozorovania. Z tohto dôvodu substráty, ktoré sú modulátormi CYP3A a/alebo CYP2C19, môžu potenciálne ovplyvniť farmakokinetiku diazepamu. Lieky ako cimetidín, ketokonazol, fluvoxamín, fluoxetín, omeprazol, ktoré sú inhibítormi CYP3A alebo CYP2C19, môžu spôsobiť zvýšenie a predĺženie sedácie. Niektoré hlásenia tiež naznačujú, že diazepam modifikuje metabolickú elimináciu fenytoínu.

Cisaprid môže produkovať dočasné zvýšenie sedatívnych účinkov benzodiazepínov podávaných perorálne, pretože ich vstrebávanie sa urýchľuje.

Opioidy

Súbežné užívanie sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky ako napríklad Diazepam Grindeks, s opioidmi zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti v dôsledku aditívneho tlmiaceho účinku na CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ak je liek predpísaný žene vo fertilnom veku, má byť upozornená, aby kontaktovala svojho lekára ohľadom ukončenia užívania lieku, ak chce otehotnieť alebo sa domnieva, že je tehotná.

Gravidita

Bezpečnosť užívania diazepamu v priebehu tehotenstva nebola preukázaná. Užitie benzodiazepínov v prvom trimestri tehotenstva bolo spojené so zvýšeným rizikom vrodených väd. Preskúmaním spontánne hlásených nežiaducich účinkov sa neodhalil vyšší výskyt, než aký sa dal očakávať u podobnej neliečenej populácie.

Je potrebné sa vyhnúť užívaniu benzodiazepínov v priebehu tehotenstva, ak existuje bezpečnejšia alternatíva. Pred podaním diazepamu v priebehu tehotenstva, najmä v prvých 3 mesiacoch, musí byť možné riziko pre plod porovnané s terapeutickým prínosom pre matku.

Kontinuálne podávanie benzodiazepínov počas tehotenstva môže mať účinky na novorodenca, ako je hypotenzia, hypotermia a respiračné zlyhanie v dôsledku farmakologického účinku lieku.

U novorodencov s týmto typom liečby boli hlásené niektoré abstinenčné príznaky.

Ak je diazepam použitý počas pôrodu, je potrebná zvýšená starostlivosť, pretože vysoké dávky môžu spôsobiť nepravidelnosti srdcového rytmu a hypotóniu, slabé sanie, hypotermiu a miernu respiračnú depresiu u novorodenca.

Je treba mať na pamäti, že enzýmový systém zodpovedný za rozklad lieku nie je u novorodencov úplne vyvinutý (najmä u predčasne narodených).

Dojčenie

Diazepam sa vylučuje do materského mlieka, a preto tento liek nemajú užívať dojčiacie matky.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sedácia, amnézia, ťažkosti so sústredením a narušené funkcie svalov môžu negatívne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti liečení diazepamom majú byť upozornení na podstupovanie rizík vznikajúcich pri plnení úloh, ktoré vyžadujú schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Únava, ospalosť a svalová slabosť sú najčastejšie nežiaduce účinky (všeobecne súvisia s dávkovaním), ktoré sa prevažne vyskytujú na začiatku liečby a s pokračujúcim podávaním zvyčajne vymiznú.

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov MedDRA.

Psychické poruchy

V súvislosti s podávaním benzodiazepínov sú popísané paradoxné reakcie ako nepokoj, agitácia, podráždenosť, agresivita, bludy, záchvaty zúrivosti, nočné mory, halucinácie, psychózy, nevhodné správanie a iné poruchy správania.

Môže sa tiež objaviť zmätenosť, emočná otupenosť, zníženie pozornosti, depresia, zvýšenie alebo zníženie libida.

Chronické užívanie (aj pri terapeutických dávkach) môže viesť k rozvoju fyzickej závislosti: prerušenie liečby môže mať za následok vznik abstinenčných príznakov alebo rebound fenoménu (pozri časť 4.4). Bolo tiež hlásené zneužívanie benzodiazepínov (pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému

Ataxia, dyzartria, nezrozumiteľná reč, bolesti hlavy, triaška, závrat. Pri terapeutických dávkach sa môže objaviť anterográdna amnézia, riziko tejto reakcie sa pri vyšších dávkach zvyšuje. Amnestické účinky môžu byť spojené s neprimeraným správaním.

Poruchy oka

Diplopia, rozmazané videnie.

Poruchy ucha a labyrintu

Závrat.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zlyhanie srdca vrátane zastavenia srdca.

Poruchy ciev

Hypotenzia, obehová depresia.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Respiračná depresia vrátane zastavenia dýchania.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Nevoľnosť, sucho v ústach alebo zvýšená sekrécia slinných žliaz, zápcha a iné gastrointestinálne poruchy.

Poruchy pečene a žľových ciest

Žltacka.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Kožné reakcie.

Poruchy obličiek a močových ciest

Inkontinencia, retencia moču.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zvýšenie transamináz a zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, nepravidelný srdcový tep.

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Bolí hlásené prípady pádov a zlomenín u pacientov užívajúcich benzodiazepíny. Riziko týchto nežiaducich účinkov je väčšie u pacientov, ktorí súbežne užívajú ďalšie sedatíva (vrátane alkoholických nápojov) a u starších pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Benzodiazepíny všeobecne spôsobujú ospalosť, ataxiu, dyzartriu a nystagmus. Predávkovanie diazepamom je zriedkakedy život ohrozujúce, ak je liek používaný samostatne, ale môže viesť k areflexii, apnoe, hypotenzii, kardiorespiračnej depresii a kóme. Kóma, pokiaľ k nej dôjde, trvá zvyčajne niekoľko hodín, ale môže byť dlhotrvajúca a cyklická, a to najmä u starších pacientov. Respiračný depresívny účinok benzodiazepínov je závažnejší u pacientov s respiračným ochorením. Benzodiazepíny zvyšujú účinky iných látok tlmiacich CNS, vrátane alkoholu.

Liečba

Je treba zaviesť monitorovanie vitálnych funkcií pacienta a podporné opatrenia podľa jeho klinického stavu. U niektorých pacientov môže byť potrebná symptomatická liečba kardiorespiračných účinkov alebo centrálného nervového systému.

Absorpcia má byť vhodným spôsobom znížená, napr. podaním aktívneho uhlia počas 1-2 hodín. Ak sa podáva aktívne uhlie, je dôležité chrániť dýchacie cesty v prípade, keď je pacient ospalý. V prípade požitia viacerých liečiv je možné urobiť výplach žalúdka, ale nie ako rutinné opatrenie.

Použitie flumazenilu, špecifického benzodiazepínového antagonistu, je možné zvážiť, ak je depresia CNS závažná. Flumazenil má byť podávaný iba pod starostlivým dohľadom. Vzhľadom ku krátkemu biologickému polčasu flumazenilu (asi hodina) sa príznaky intoxikácie benzodiazepínami môžu v krátkom čase vrátiť. Preto má zásadný význam naďalej sledovať klinický stav pacienta.

Flumazenil má byť používaný s extrémnou opatrnosťou pri spoločnom používaní liekov, ktoré znižujú prah kŕčov (napríklad tricyklické antidepresíva).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, deriváty benzodiazepínu
ATC kód: N05BA01

Diazepam je benzodiazepínové sedatívum s anxyolytickým, sedatívnym, myorelaxačným, antikonvulzívnym a amnestickým účinkom, ktorý zvyšuje inhibičné účinky kyseliny gama-aminomaslovej (GABA), čo je najdôležitejší inhibičný neurotransmitter v mozgu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Diazepam sa z gastrointestinálneho traktu rýchlo a úplne vstrebáva, maximálna plazmatická koncentrácia sa vyskytuje počas 30-90 minút po perorálnom podaní.

Distribúcia

Diazepam a jeho metabolity sú silne viazané na proteíny plazmy (98 % diazepamu). Diazepam a jeho metabolity prechádzajú hematoencefalickou a placentárnou bariérou a jeho koncentrácia v materskom mlieku je priemerne 1/10 koncentrácie v materskej plazme (pozri časť 4.6).

Distribučný objem v rovnovážnom stave je 0,8-1,0 l/kg. Počiatočná distribučná fáza môže dosiahnuť až 3 hodín.

Biotransformácia

Diazepam sa primárne metabolizuje na farmakologicky aktívne metabolity N-desmetyldiazepam, temazepam a oxazepam.

Oxidačný metabolizmus diazepam je sprostredkovaný izoenzýmami CYP3A4 a CYP2C19.

Oxazepam a temazepam sú ďalej konjugované s kyselinou glukurónovou.

Eliminácia

Počiatočná fáza rozsiahlej a rýchlej distribúcie je nasledovaná ďalšou konečnou a predĺženou eliminačnou fázou (polčas až 48 hodín).

Eliminačný polčas aktívneho metabolitu N-desmetyldiazepam je až 100 hodín.

Diazepam a jeho metabolity sú vylučované hlavne močom, prevažne v konjugovanej forme. Klírens diazepam je 20-30 ml/min.

Osobitné skupiny pacientov

Eliminačný polčas môže byť predĺžený u novorodencov, starších pacientov a pacientov s poruchou funkcie pečene. V prípade zlyhania obličiek zostáva polčas diazepam nezmenený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Karcinogénny potenciál orálneho diazepam bol skúmaný u rôznych druhov hlodavcov.

Zvýšený výskyt hepatocelulárnych tumorov sa objavil u samcov myší. Nebolo pozorované žiadne zvýšenie výskytu tumorov u samic myší, potkanov alebo škrečkov.

Mutagenita

Z niekoľkých štúdií vyplynuli nepatrné dôkazy o mutagénnom potenciáli pri vysokých koncentráciách, ktoré výrazne prekročili terapeutické dávky u ľudí.

Reprodukčná toxicita

Reprodukčné štúdie u potkanov pri perorálnych dávkach do 100 mg/kg/deň podaných pred a počas párenia a počas gravidity a laktácie preukázali pokles v počte gravidít a počte živých mláďat.

Teratogenita

Bolo preukázané, že diazepam je teratogénny u myší v dávkach 45-50 mg/kg, 100 mg/kg a 140 mg/kg/deň, rovnako ako u škrečkov pri 280 mg/kg. Naopak, štúdie vykonané na potkanoch dostávajúcich 80 a 300 mg/kg/deň a králikoch s 20 a 50 mg/kg/deň neodhalili žiadne teratogénne účinky (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
hydroxypropylškrob
mikrokryštalická celulóza

oxid kremičitý
mastenec
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 tabliet v PVC/Al blistri.
2 blistre (20 tabliet) v kartónovej škatuľke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53
Rīga, LV-1057
Lotyšsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

70/0283/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. októbra 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023