

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diazepam Desitin rectal tube 5 mg
Diazepam Desitin rectal tube 10 mg
rektálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 rektálna tuba (2,5 ml roztoku) obsahuje 5 mg alebo 10 mg diazepamu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá rektálna tuba obsahuje 37,5 mg benzylalkoholu, 2,5 mg kyseliny benzoovej (E210), 122,5 mg benzoátu sodného (E211), 12 objemových % etanolu a 1 g propylénglykolu.

Tento liek obsahuje 12 objemových % etanolu (alkohol), t.j. až do 250 mg na dávku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Rektálny roztok

Číry, bezfarebný alebo svetložltý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- status epilepticus
- krátkodobá liečba akútnych stavov úzkosti, napätia alebo nepokoja
- premedikácia pred chirurgickými alebo diagnostickými zákrokmi a pooperačná medikácia
- stavy so zvýšeným svalovým napätím
- tetanus a febrilné kŕče

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie závisí od individuálnej reakcie, veku a telesnej hmotnosti pacienta, ako aj druhu a závažnosti ochorenia. Základným princípom je podávať čo najnižšie dávky.

Podávanie cez konečník je vhodné vo všetkých prípadoch, pri ktorých je vnútrožilové alebo perorálne podávanie obtiažne alebo nie je indikované. V závislosti od množstva diazepam aplikovateľného cez konečník (v mg) sa má použiť čo najnižší počet rektálnych túb. Na dosiahnutie optimálnej individuálnej liečby sú k dispozícii rektálne tuby v dvoch silách (5 mg a 10 mg).

Pre jednotlivé dávky platia nasledovné zásady:

Liečba status epilepticus

Dospelí

Dospelým sa na začiatku rektálne podáva 5 - 10 mg diazepam (jedna až dve 5 mg rektálne tuby alebo maximálne jedna 10 mg rektálna tuba). V prípade potreby možno dávku zopakovať po 10 – 15 minútach až do celkovej maximálnej dávky 30 mg diazepam.

Pediatrická populácia

Deťom sa v závislosti od veku a telesnej hmotnosti podáva rektálne 5 - 10 mg diazepam (maximálna dávka je 20 mg):

Deti do 15 kg telesnej hmotnosti: 5 mg diazepam;

Deti nad 15 kg telesnej hmotnosti: 10 mg diazepam.

V prípade potreby možno dávku zopakovať až do 10 mg.

Maximálny účinok nastupuje po 11 – 23 minútach.

V prípade potreby možno podanie dávky u dospelých a detí zopakovať po 2 – 4 hodinách.

Liečba akútnych stavov úzkosti, napätia alebo nepokoja, tetanu a febrilných kŕčov

Dospelí

Dospelým sa podáva rektálne 5 - 10 mg diazepam.

V prípade potreby možno podanie dávky zopakovať po 3 – 4 hodinách, za predpokladu, že sa súbežne nepodali žiadne silné sedatíva.

Pediatrická populácia

Deti do 3 rokov s telesnou hmotnosťou 10 – 15 kg: 5 mg diazepam rektálne.

Deti staršie ako 3 roky s telesnou hmotnosťou nad 15 kg: 2 x 5 mg alebo 1 x 10 mg rektálne.

V prípade potreby možno podanie dávky po 12 hodinách zopakovať (najviac 4 dávky).

Premedikácia pred chirurgickými alebo diagnostickými zákrokmi a pooperačná medikácia

V predvečer operácie:

10 – 20 mg diazepam rektálne

1 hodinu pred anestéziou:

5 – 10 mg diazepam rektálne

Po operácii:

5 - 10 mg diazepam rektálne. V prípade potreby možno podanie dávky zopakovať.

Liečba stavov so zvýšeným svalovým napätím (svalovým tonusom)

Dospelí

Ako začiatočná liečba sa rektálne podáva celková denná dávka 10 – 20 mg diazepam rozdelená na niekoľko čiastkových dávok alebo ako jednorazová večerná dávka 5 – 10 mg podaná rektálne. Ako pokračujúca liečba, ak nie je možné pokračovať perorálne, má sa podať celkovo 5 – 10 mg diazepam (najviac dve 5 mg rektálne tuby) rozdelených do dvoch jednorazových dávok počas dňa.

Pediatrická populácia

Deťom sa spravidla aplikujú nižšie dávky.

Osobitné pokyny pre dávkovanie pre všetky indikácie

Dospievajúcim s telesnou hmotnosťou presahujúcou 50 kg možno podať rovnaké dávky ako dospelým.

Starším alebo oslabeným pacientom, ako aj pacientom s organickými zmenami mozgu, s nedostatočnosťou obehovej alebo dýchacej sústavy a s poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa majú podávať nižšie dávky: na začiatku sa má rektálne podávať nie viac ako 5 mg diazepamu jedenkrát denne. Ak je potrebné ďalšie zvýšenie dávok, má to byť postupné a dávky sa majú prispôbiť žiaducemu liečebnému účinku. Jednorazová rektálna dávka nemá prekročiť 5 mg. To platí aj pre pacientov, ktorí súčasne užívajú iné centrálné pôsobiace liečivá.

Spôsob podávania

Roztok sa podáva rektálne (do konečníka). Ak je to možné, deti majú ležať na bruchu alebo na boku, dospelí majú ležať na boku. Obsah jednej rektálnej tuby sa má pri jednom podaní úplne vyprázdniť.

1. Roztrhnite ochrannú fóliu. Uzáver odskrutkujte a vytiahnite.
2. Celú dĺžku aplikátora tuby zasuňte do konečníka (u novorodencov alebo dojčiat: iba polovicu dĺžky). Rektálnu tubu pritom držte otvorom nadol. Obsah tuby vyprázdňte jej stlačením medzi palcom a ukazovákom.
3. Tubu vytiahnite, pritom ju naďalej držte stlačenú, aby ste jej obsah nenasali naspäť. Na krátky čas stlačte súčasne dokopy dve zadné časti sedacieho svalu pacienta.

Dĺžku podávania určí lekár.

Liek je osobitne vhodný pri akútnom klinickom výkone a je menej vhodný na dlhodobú liečbu. Dĺžka podávania sa má obmedziť na jednorazové dávky alebo v prípadoch akútneho ochorenia na niekoľko dní.

Po dlhodobej liečbe (presahujúcej jeden týždeň) sa má dávka postupne znižovať až do ukončenia liečby. V tomto prípade možno očakávať prechodný výskyt účinkov z vysadenia (pozri časť 4.4 a 4.8).

4.3 Kontraindikácie

Diazepam sa nesmie podávať v prípade:

- precitlivenosti na diazepam, iné benzodiazepíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- závislosti od návykových látok (alkohol, lieky na lekárske predpis, nezákonné drogy)
- akútnej intoxikácie alkoholom, hypnotikami, analgetikami alebo psychoterapeutikami (neuroleptiká, antidepresíva a lieky s obsahom lítia)
- myasténie gravis
- syndrómu spánkového apnoe
- závažnej respiračnej nedostatočnosti
- závažnej nedostatočnosti pečene
- novorodencov a dojčiat vo veku do šiestich mesiacov.

Z dôvodu obsahu benzylalkoholu sa liek nesmie podávať novorodencom, osobitne tým, ktorí majú známky nezrelosti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Diazepam sa má podávať s maximálnou opatrnosťou pri:

- cereberálnej alebo spinálnej ataxii
- akútnom glaukóme (zelený zákal s ostrým uhlom)
- ťažkej poruche funkcie pečene (napr. cholestatický ikterus).

Diazepam sa môže podávať pri liečbe detí a dospievajúcich iba v nevyhnutných prípadoch.

Diazepam sa nemá používať počas gravidity a dojčenia (pozri časť 4.6).

Poznámka:

Nie všetky stavy napätia, rozrušenia alebo úzkosti si vyžadujú medikamentóznú liečbu. Tieto príznaky sú často prejavom telesného alebo psychického ochorenia a možno ich zvládnuť inými liečivami alebo liečbou základného ochorenia.

Na začiatku liečby má ošetrojúci lekár sledovať individuálne reakcie pacienta na liečbu, aby vedel čo najskôr rozpoznať relatívne predávkovanie z dôvodu kumulácie.

Toto platí predovšetkým u starších a oslabených pacientov, u detí a dospievajúcich, ako aj u pacientov s organickými zmenami mozgu, s nedostatočnosťou obehovej alebo dýchacej sústavy a s poruchou funkcie obličiek alebo pečene.

Okrem toho je potrebné osobitne poučiť pacienta o jeho dennom režime vzhľadom na konkrétne okolnosti (napr. zamestnanie).

Riziko pri súbežnom používaní opioidov:

Súbežné používanie diazepamu a opioidov môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Z dôvodu týchto rizík je súbežné predpisovanie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo s príbuznými liečivami, ako je diazepam určené pre pacientov, u ktorých nie sú možné alternatívne možnosti liečby. Ak sa vykoná rozhodnutie predpísať diazepam súbežne s opioidmi, má sa použiť najnižšia účinná dávka a dĺžka liečby má byť čo najkratšia (pozri tiež všeobecné odporúčenie v časti 4.2).

Pacienti majú byť dôkladne sledovaní z dôvodu prejavov a symptómov respiračnej depresie a sedácie. Z tohto hľadiska sa dôrazne odporúča pacientov a ich opatrovateľov (tam, kde sa to vzťahuje) informovať, aby boli poučení o týchto symptómoch (pozri časť 4.5).

Diazepam sa nemá používať súbežne s alkoholom a/alebo liečivami s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém. Súbežné užitie môže zvýšiť účinky diazepamu a môže pravdepodobne viesť k intenzívnej sedácii a klinicky významnému útlmu kardiovaskulárneho a/alebo dýchacieho systému (pozri časť 4.5).

Stav pacienta sa má pravidelne sledovať a potrebu pokračovania liečby prehodnocovať (najneskôr po 4 týždňoch liečby) predovšetkým v prípade, že sa u pacienta neprejavujú príznaky.

Pri dlhodobom používaní lieku sa odporúča sledovanie krvného obrazu a funkcie pečene.

Benzodiazepíny sa neodporúčajú na primárnu liečbu psychóz.

Benzodiazepíny sa nemajú používať samostatne na liečbu depresie alebo stavov úzkosti sprevádzaných depresiou. Ak sa existujúce ochorenie nelieči vhodnými antidepressívami, za určitých okolností sa môžu zintenzívniť príznaky depresie (riziko samovraždy) (pozri časť 4.8).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov sa odporúča opatrnosť z dôvodu rizika pádu, predovšetkým v noci pri vstávaní.

Opatrnosť je zvyčajne potrebná u starších a oslabených pacientov a u pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek, a ak je to vhodné, má sa znížiť dávka (pozri časť 4.2).

Pacienti s nedostatočnosťou dýchacieho systému

Z dôvodu rizika útlmu dýchania sa odporúča znížená dávka aj u pacientov s chronickým rizikom nedostatočnosti dýchacieho systému (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene sa nemajú liečiť benzodiazepínmi, pretože majú riziko encefalopatie (pozri časť 4.3).

Pacienti v šoku

Pacienti v šoku sa môžu liečiť Diazepamom Desitin rectal tube iba, ak sa súbežne dodržiavajú opatrenia na úpravu deficitu objemu tekutín.

Vývoj tolerancie

Strata účinnosti (tolerancia) sa môže vyskytnúť po dlhodobom a opakovanom užívaní benzodiazepínov v priebehu obdobia niekoľkých týždňov.

Vývoj závislosti

Používanie benzodiazepínov môže viesť k vývoju psychickej a fyzickej závislosti. Toto sa týka nielen zneužívania obzvlášť vysokých dávok, ale aj užívania terapeutického rozsahu dávok. Riziko liekovej závislosti sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. Toto riziko je zvýšené aj u pacientov so závislosťou od alkoholu, liekov alebo so zneužívaním nezákonných drog v anamnéze.

Ak sa vyvinie fyzická závislosť, náhle ukončenie liečby sprevádzajú príznaky z vysadenia (pozri nižšie).

Účinky ukončenia liečby liečivom/príznaky z vysadenia

Príznaky z vysadenia sa môžu vyskytnúť najmä po ukončení dlhodobej liečby. Môžu sa prejavovať ako poruchy spánku, zvýšené snívanie, bolesť hlavy, myalgia, úzkosť, napätie, vnútorný nepokoj, potenie, chvenie, zmeny nálady, zmätenosť a podráždenosť. V závažných prípadoch sa môžu navyše vyskytnúť nasledovné príznaky: stav zmätenosti, depersonalizácia, derealizácia, precitlivosť na svetlo, zvuk a fyzický kontakt, znecitlivenie a parestézia končatín, halucinácie alebo epileptické záchvaty.

Náhle ukončenie krátkodobej liečby môže viesť tiež k dočasným účinkom z vysadenia lieku (rebound fenomén), pričom sa môžu opätovne objaviť vo zvýšenej miere príznaky, ktoré viedli k liečbe Diazepamom Desitin rectal tube. Možné súbežné reakcie sú: zmeny nálady, úzkosť a rozrušenie.

Keďže je riziko vzniku účinkov z vysadenia a ukončenia liečby vyššie po náhlom ukončení liečby, pri ukončovaní liečby sa odporúča postupné znižovanie dávky.

Na začiatku liečby má byť pacient informovaný o obmedzenom trvaní liečby a má sa precízne vysvetliť postupné znižovanie dávky. Je tiež dôležité, aby si bol pacient vedomý rizika rebound fenoménu, aby sa zmiernila úzkosť a tie príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť počas vysadzovania lieku.

Amnézia

Tak ako pri iných benzodiazepínoch aj používanie diazepamu sa môže často spájať s anterográdnou amnéziou. To znamená, že po podaní lieku (zvyčajne niekoľko hodín), môže pacient vykonať aktivity, na ktoré si neskôr nespomenie.

Toto riziko sa zvyšuje v závislosti od dávky a možno ho zmierniť dostatočne dlhou, neprerušenu fázou spánku (7–8 hodín).

Psychické a paradoxné reakcie

Po podaní benzodiazepínov, predovšetkým u starších ľudí alebo detí sa môžu vyskytnúť psychické a paradoxné reakcie (pozri časť 4.8). V takýchto prípadoch sa má liečba týmto liekom ukončiť.

Počas liečby liekom a v priebehu 24 hodín po poslednom rektálnom podaní lieku nesmie pacient viesť vozidlá ani používať stroje, s ktorými by mohol vystaviť nebezpečenstvu seba alebo iných. Po ambulatnom podaní môže pacient po jednej hodine odísť domov v sprievode inej osoby (pozri časť 4.7).

Dlhodobému podávaniu sa má vyhnúť, pokiaľ na to nie je závažná indikácia a terapeutický prínos sa dôkladne nezvážil oproti riziku tolerancie a závislosti.

Informácie o pomocných látkach:

Tento liek obsahuje 12 objemových % etanolu (alkohol), t.j. až do 250 mg na dávku. Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom. Musí sa vziať do úvahy u tehotných a dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene alebo epilepsiou.

Z dôvodu obsahu benzylalkoholu sa u malých detí (menej ako 3 roky) neodporúča použitie dlhšie ako týždeň. Vysoké množstvá sa majú používať s opatrnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Propylénglykol môže spôsobiť podráždenie kože. Z dôvodu obsahu propylénglykolu sa u detí vo veku do 5 rokov vyžaduje osobitná starostlivosť najmä, ak sa diazepam súbežne podáva s inými liekmi, ktoré obsahujú propylén alebo alkohol. Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene si vyžadujú lekárske sledovanie, pretože boli hlásené rôzne nežiaduce udalosti pripisované propylénglykolu, ako napríklad renálna dysfunkcia (akútna tubulárna nekróza), akútne renálne zlyhanie a dysfunkcia pečene.

Kyselina benzoová a benzoát sodný môžu spôsobiť lokálne podráždenie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 2,5 ml rektálneho roztoku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Diazepam sa metabolizuje prevažne na farmakologicky aktívne metabolity N-desmetyldiazepam, temazepam a oxazepam. Oxidačný metabolizmus diazepamu je sprostredkovaný izoenzymami CYP3A4 a CYP2C19. *In vitro* štúdie potvrdili, že hydroxylácia je sprostredkovaná predovšetkým CYP3A, zatiaľ čo na N-demetylácii sa podieľajú oba izoenzy my CYP3A aj CYP2C19. Tieto pozorovania *in vitro* sa potvrdili nálezmi v *in vivo* štúdiách s dobrovoľníkmi.

Súbežne podávané lieky s liečivami, ktoré sú tiež substrátmi CYP3A a/alebo CYP2C19 môžu preto meniť farmakokinetiku diazepamu. Známe inhibítory CYP3A alebo CYP2C19, ako sú cimetidín, omeprazol, disulfiram, ketokonazol, fluvoxamín, fluoxetín a inhibítory proteázy HIV môžu viesť k intenzívnej a dlhotrvajúcej sedácii.

Fenobarbital a fenytoín môžu urýchliť metabolizmus diazepamu.

U fajčiarov môže byť vylučovanie diazepamu urýchlené.

V ojedinelých prípadoch môže diazepam inhibovať metabolizmus fenytoínu, čo zosilňuje jeho účinok.

Farmakodynamické interakcie

Súbežné podávanie diazepamu a nasledovných liečiv môže spôsobiť vzájomné zosilnenie účinku:

- sedatíva, hypnotiká, opioidné analgetiká, anestetiká
- neuroleptiká
- antiepileptiká
- anxiolytiká
- sedatívne antihistaminiká
- analgetiká
- antidepresíva, lítium.

Vzájomné zosilnenie účinku sa vyskytuje predovšetkým v prípade súbežného požívania diazepamu a alkoholu, čo môže zmeniť alebo zosilniť účinky nepredvídateľným spôsobom. Počas liečby diazepamom sa má, preto vyhnúť požívaniu alkoholu (pozri časti 4.4 a 4.9).

Súbežné podávanie s buprenorfinom (silné analgetikum) môže viesť k zastaveniu dýchania a kolapsu obehového systému.

Súbežné podávanie diazepamu a kyseliny 4-hydroxybutyrovej (oxybát sodný) môže zosilniť účinok oxybátu sodného.

Naviac, súbežné používanie narkotických analgetík (opioidov) môže zvýšiť psychickú závislosť z dôvodu zosilnených euforigénnych účinkov.

Súbežné používanie benzodiazepínov a opioidov môže viesť k intenzívnej sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie s myorelaxanciami môže zosilniť relaxačný účinok na svaly, predovšetkým u starších pacientov a pri vyššom dávkovaní (riziko pádov).

Teofylín v nízkych dávkach mení sedáciu indukovanú diazepamom na opačný účinok.

Diazepam môže potláčať účinok levodopy.

Z dôvodu pomalého vylučovania diazepamom sa musí počítať s možnými interakciami dokonca aj po ukončení liečby diazepamom.

U pacientov dlhodobo liečených inými liekmi, ako sú centrálne pôsobiace antihypertenzíva, betablokátory, antikoagulanty a srdcové glykozidy nemožno s istotou predvídať druh ani rozsah interakcií. Pred podaním diazepamom si má ošetrojúci lekár preveriť, či sa pacient dlhodobo nelieči niektorým z uvedených liekov. V takomto prípade je pri súbežnom podávaní uvedených liekov spolu s diazepamom potrebná mimoriadna opatrnosť predovšetkým na začiatku liečby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ak je Diazepam Desitin rectal tube predpísaný žene vo fertilnom veku, má sa jej odporučiť, aby okamžite kontaktovala svojho lekára, ak si želá otehotnieť alebo sa domnieva, že je tehotná.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o vystavení účinku diazepamom u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

V gravidite sa má diazepam predpisovať iba vo výnimočných prípadoch pri závažnej indikácii, nie vo vysokých dávkach a nie na dlhodobú liečbu.

U ľudí možno predpokladať, že je riziko vrodených malformácií po užívaní terapeutických dávok benzodiazepínov malé i napriek tomu, že niekoľko epidemiologických štúdií naznačilo zvýšené riziko rázštepú podnebia (pozri časť 5.3).

Sú hlásené prípady týkajúce sa vrodených malformácií a mentálnej retardácie u detí vystavených účinku v prenatálnom období po predávkovaní a intoxikácii benzodiazepínmi (pozri časť 5.3).

Dlhodobé podávanie alebo vysoké dávky diazepamom používané v neskoršom štádiu tehotenstva môžu u novorodencov po pôrode spôsobiť príznaky z vysadenia (hyperaktivita, podráždenosť) ako dôsledok tolerancie a fyzickej závislosti.

Užívanie počas neskorého štádia gravidity, pred pôrodom alebo počas neho môže u novorodencov vyvolať hypotermiu, nedostatočnosť dýchacieho systému, pokles svalového napätia, hypotenziu, útlm dýchania a oslabenie sacieho reflexu (syndróm ochabnutého dieťaťa, tzv. floppy infant).

U novorodencov treba počítať s možnosťou poruchy dýchania, ktorá si vyžaduje umelú dýchynie. Ošetrojúci lekár má preto požiadať pacientky, aby ho v priebehu liečby diazepamom okamžite informovali o tehotenstve, aby bolo v danom konkrétnom prípade možné rozhodnúť, či v liečbe pokračovať alebo nie.

Dojčenie

Diazepam sa nemá podávať počas dojčenia, pretože prechádza do materského mlieka. Pomer jeho hladiny v mlieku a v plazme vykazuje výrazné individuálne rozdiely. Novorodenci metabolizujú diazepam značne pomalšie, než deti alebo dospelí. Preto ak je liečba diazepamom nevyhnutná, dojčenie sa má ukončiť, aby sa predišlo nepriaznivým účinkom na dojčené dieťa.

Diazepam Desitin rectal tube obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol môže prechádzať cez placentárnu bariéru. Vysoké množstvá sa majú používať s opatnosťou a len ak je to nevyhnutné, kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o fertilitate. U myší sa pozorovali anomálie hlavičiek spermií po jednom až šiestich týždňoch liečby (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj pri užívaní podľa návodu môže mať tento liek vplyv na dostatočnú reakčnú schopnosť (napr. v zmysle sedácie, amnézie, zníženej koncentrácie a narušenej funkcie svalov), a tak zhoršiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. To platí vo zvýšenej miere v kombinácii s alkoholom alebo po nedostatočne dlhom spánku.

Počas liečby diazepamom a ďalších 24 hodín po podaní poslednej rektálnej dávky pacient nemá viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, čím by mohol ohroziť seba samého alebo iných. Ak bol liek použitý na diagnostické účely môže pacient odísť domov v sprievode inej osoby.

Požívanie alkoholu súbežne s podávaním diazepamu, dokonca 10 hodín po poslednej dávke, výrazne zhoršuje pohybové funkcie a zručnosti. To môže značne zvýšiť riziko pracovného úrazu alebo dopravnej nehody.

Z tohto dôvodu sa má úplne vyvarovať vedeniu vozidiel, obsluhu strojov a iným nebezpečným činnostiam.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA pomocou nasledovnej konvencie frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov)

Nežiaduce účinky sú často reverzibilné po znížení dávky a možno sa im zvyčajne vyhnúť individuálnou úpravou dennej dávky. Tolerancia sa môže vyvinúť pri chronickom alebo opakovanom používaní diazepamu. Diazepam má primárny potenciál vzniku závislosti. Denné užívanie dokonca v priebehu niekoľkých týždňov má za následok riziko vývoja závislosti. Toto sa týka nielen zneužívania predovšetkým vysokých dávok, ale aj dávok, ktoré sú v rozsahu terapeutických dávok (pozri časť 4.4). Ukončenie liečby môže viesť k ukončeniu účinkov (napr. rebound fenomén) alebo k vzniku príznakov

z vysadenia (pozri časť 4.4). Pri liečbe benzodiazepínmi sa musí spravidla zohľadniť, že príznaky z vysadenia sa môžu vyvinúť, ak je pacient prestavovaný na benzodiazepíny so zreteľne kratším polčasom eliminácie (pozri časť 5.2).

Poruchy metabolizmu a výživy

Zriedkavé: zvýšená chuť do jedla

Psychické poruchy

Časté: zmätenosť

Zriedkavé: strata libida

Neznáme: znížená koncentrácia, znížená pozornosť, zvýšené libido, depresívna nálada, halucinácie³, paradoxné reakcie³, ako je akútne vzrušenie^{3,4}, sklony ku samovražde³, úzkosť^{3,4}, napätie⁴, insomnia³, záchvaty zúrivosti³, zvýšené spazmy svalov³, poruchy spánku⁴, zvýšená aktivita snov⁴ alebo živé sny, nepokoj⁴, akútny stav rozrušenia^{3,4}, podráždenosť, agresívne správanie, nervozita, nevraživosť, nočné mory
U pacientov s depresívnym ochorením sa môžu príznaky zhoršiť a počas liečby diazepamom sa môže odhaliť predtým nerozpoznaná depresia (pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému

Časté: nežiaduca silná sedácia, ospalivosť, vyčerpanosť, ospalosť, závrat, bolesť hlavy, ataxia², anterográdna amnézia, ktorá sa môže spájať s neprimeraným správaním

Neznáme: poruchy artikulácie² (spomalená alebo nezrozumiteľná reč), motorické poruchy a poruchy chôdze², tras

Poruchy oka

Neznáme: poruchy zraku (napr. diplopia, rozmazané videnie, nystagmus)²

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme: vertigo

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: bradykardia

Neznáme: arytmia

Poruchy ciev

Zriedkavé: hypotenzia

Neznáme: útlm obehového systému

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: laryngeálny spazmus, útlm dýchania¹ vrátane zastavenia dýchania

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavé: nevoľnosť, vracanie, bolesť v epigastriu, zápcha, hnačka, sucho v ústach

Neznáme: zvýšené slinenie a po viacdennom podávaní veľmi vysokých dávok, napr. pri liečbe tetanu, sa môže vyvinúť kolická bolesť v epigastriu a hnačka.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: žltacka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: alergické kožné prejavy (napr. pruritus, urtikária, sčervenenie)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme: svalová slabosť

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: retencia moču
Neznáme: inkontinencia

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: poruchy menštruačného cyklu u žien

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava, malátnosť, predĺžený reakčný čas
Zriedkavé: bolesť na hrudi
Neznáme: riziko pádov, zlomeniny

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Neznáme: zvýšené hodnoty transamináz a alkalickej fosfatázy

Ráno po podaní lieku v predchádzajúci večer môžu pretrvávajúce účinky (porucha koncentrácie, doznievajúca únava) a sedácia počas dňa zhoršovať reakčnú schopnosť.

¹ Oslabujúci účinok na dýchanie môže byť výraznejší v prípade obštrukcie dýchacích ciest a u pacientov s poškodením mozgu. Tento účinok sa pozoroval predovšetkým v kombinácii s ďalšími centrálnie pôsobiacimi liekmi (najmä u tých, ktoré majú tlmivý účinok na dýchanie) (pozri časť 4.4 a 4.5).

² Pri vysokých dávkach a dlhodobom používaní tohto lieku, čo je pri tomto konkrétnom zložení skôr nepravdepodobné, sa môžu objaviť tieto reverzibilné poruchy.

³ Ak sa vyskytnú tieto nežiaduce účinky, liek sa má vysadiť.

⁴ Tieto nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť približne 2 - 4 dni po náhlom vysadení lieku, obzvlášť po jeho dlhodobom každodennom užívaní. Stavby úzkosti a napätia ako aj nepokoja a vnútornej nevyrovnanosti sa môžu vrátiť so zvýšenou intenzitou. Medzi príznaky patrí triaška a potenie, ktoré sa môžu zosilniť a viesť k výskytu nebezpečných telesných a duševných prejavov, napr. kŕčom a symptomatickým psychózam (napr. abstinenčné delírium). Príznaky z vysadenia spravidla vymiznú po 2 až 3 týždňoch. Z tohto dôvodu sa má liečba ukončovať postupne.

Nežiaduce účinky súvisiace s pomocnými látkami Diazepamu Desitin rectal tube

Kyselina benzoová a benzoát sodný môžu spôsobiť miestne podráždenie.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie alebo mierne miestne podráždenie. Benzylalkohol bol spojený s rizikom závažných nežiaducich účinkov vrátane problémov s dýchaním (napr. syndróm respiračnej tiesne (gaspingsyndromu) u malých detí (pozri časť 4.3).

Propylénglykol môže spôsobiť podráždenie kože.

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 predávkovania sa zvyšujú vplyvom alkoholu a ďalších látok utlmujúcich centrálnu nervovú sústavu.

Príznaky predávkovania

Medzi príznaky mierneho predávkovania môže patriť zmätenosť, somnolencia, ataxia, dyzartria, hypotenzia, svalová slabosť, ospalosť a nystagmus. Predávkovanie samotným diazepamom nie je vo všeobecnosti život ohrozujúce, no môže viesť k areflexii, apnoe, potlačeniu obehového a dýchacieho systému a v zriedkavých prípadoch ku kóme. Ak sa vyskytne kóma, trvá iba niekoľko hodín; no i napriek tomu môže byť najmä u starších pacientov predĺžená a periodicky sa opakujúca. Tlmivý účinok benzodiazepínov na dýchací systém umocňuje poruchy dýchania u pacientov s ochorením dýchacích ciest.

V prípade ťažkej otravy sa môže vyskytnúť potlačenie životných funkcií, predovšetkým oslabenie funkcie centra dýchania (cyanóza, zastavenie dýchania a srdca; potrebné je intenzívne sledovanie). Smrteľné následky sú veľmi zriedkavé.

Pokles hladín lieku môže viesť k vzniku výrazného nepokoja.

Liečba predávkovania

Okrem sledovania životných funkcií, ako je dýchanie, pulz, krvný tlak a telesná teplota, sa obvykle indikuje, v závislosti od klinického obrazu, vnútrožilová náhrada tekutín, podporné opatrenia a predvídanie núdzových opatrení v prípade obštrukcie dýchania. Môže byť nevyhnutná najmä symptomatická liečba kardiorespiračného a centrálného nerovového systému. Nízky krvný tlak možno liečiť sympatomimetikami. Ak sa vyskytne nedostatočné dýchanie, ktoré môže byť aj dôsledkom zníženého tonusu periférneho svalstva, je potrebná umelá ventilácia. Antagonisty morfinu sú kontraindikované.

Poznámka:

Doposiaľ nebola v odbornej literatúre opísaná možnosť hemodialýzy, ani peritoneálnej dialýzy. Nie je pravdepodobné, že po predávkovaní samotným diazepamom bude veľmi účinná forsírovaná diuréza a dialyzačné opatrenia, pretože diazepam sa silne viaže na bielkoviny v plazme a má veľký distribučný objem.

Na anulovanie tlmivých účinkov benzodiazepínov na CNS môže byť nevyhnutné použitie špecifického antagonistu benzodiazepínov flumazenilu. Pacienti musia byť dôkladne sledovaní, pretože flumazenil neantagonizuje iba sedatívny účinok, ale napríklad aj antikonvulzívne a anxiolytické účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, anxiolytiká
ATC kód: N05BA01

Diazepam je psychotropná látka zo skupiny 1,4-benzodiazepínov s účinkom výrazne potláčajúcim pocit napätia, nepokoja a úzkosti, ako aj s upokojujúcimi a hypnotickými účinkami. Okrem toho diazepam pri vyšších dávkach uvoľňuje svalové napätie a uvoľňuje kľče.

Diazepam sa viaže na špecifické receptory centrálného nervového systému a konkrétnych periférnych orgánov. Funkcia benzodiazepínových receptorov v CNS úzko súvisí s funkciou receptorov prenosového systému GABA. Po naviazaní sa na benzodiazepínový receptor zvyšuje diazepam tlmiaci účinok prenosu GABA.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre diazepamu vykazujú veľké interindividuálne odchýlky.

Absorpcia

Po podaní roztoku cez konečník sa diazepam rýchlo a takmer úplne absorbuje z konečníka. Liečebný účinok nastupuje niekoľko minút po rektálnom podaní a je rýchlejší ako v prípade čapíkov (rýchlosť vzostupu hladiny v sére po rektálnom podaní sa takmer rovná vzostupu po vnútrožilovom podaní). Maximálna koncentrácia v plazme po podaní rektálneho 10 mg roztoku diazepamu sa dosiahne približne po 10 - 20 minútach (asi 369 ng/ml).

Distribúcia

95 – 99 % diazepam sa viaže na plazmatické bielkoviny; u pacientov s ochorením pečene a obličiek je väzba na bielkoviny nižšia.

Distribučný objem je v závislosti od veku 0,95 – 2 l na kilogram telesnej hmotnosti.

Biotransformácia, Eliminácia

Diazepam sa metabolicky rozkladá predovšetkým v pečeni. Metabolity N-desmetyldiazepam, (nordazepam), temazepam a oxazepam, ktoré sa vyskytujú v moči ako glukuronidy, sú tiež farmakologicky aktívne látky. Počas prvých 72 hodín bolo v moči zistených iba 20 % metabolitov.

Aktívne metabolity majú nasledovné polčasy rozpadu v plazme:

N-desmetyldiazepam	30 - 100 hodín
Temazepam	10 - 20 hodín
Oxazepam	5 - 15 hodín

Po opakovanom podávaní diazepamu prevláda podiel N-desmetyldiazepam s veľkými interindividuálnymi rozdielmi. Tento hlavný metabolit vykazuje dlhší terminálny polčas rozpadu než materské liečivo. V prípade chronickej liečby diazepamom sa eliminácia ďalej predlžuje z dôvodu kumulácie a terapeuticky náležité koncentrácie v plazme hlavného metabolitu sa zvyšujú. Diazepam a jeho hlavný metabolit sa eliminujú z krvnej plazmy iba veľmi pomaly. Sú záznamy, že prvá fáza eliminácie má polčas rozpadu 1 hodinu a druhá fáza eliminácie má polčas rozpadu medzi 20 a 100 hodinami (v závislosti od veku a stavu funkcie pečene). Diazepam sa vylučuje hlavne obličkami a čiastočne aj žlčou. Závisí to od veku ako aj od funkcie pečene a obličiek. Metabolizmus a vylučovanie je u novorodencov značne pomalšie, než u detí a dospelých. U starších osôb je vylučovanie 2 až 4-krát pomalšie. V prípade zníženej funkcie obličiek sa vylučovanie predlžuje. U pacientov s ochorením pečene (cirhóza pečene, hepatitída) je vylučovanie dvakrát pomalšie.

Prienik do mozgovo-miechového moku:

Diazepam je lipofilný a spolu s hlavným aktívnym metabolitom rýchlo preniká do mozgovomiechového moku.

Prechod cez placentu a dojčenie:

Diazepam a jeho hlavný metabolit N-desmetyldiazepam prechádzajú cez placentárnu bariéru a vylučujú sa do materského mlieka. Diazepam sa v organizme plodu kumuluje a u novorodencov môže byť jeho koncentrácia až trikrát vyššia ako v sére matky. U predčasne narodených detí je v dôsledku nezrelej funkcie pečene a obličiek vylučovanie značne predĺžené a môže trvať až desať dní. Ak sa diazepam podáva pred pôrodom alebo počas neho alebo ak matka dostala opakovane vysoké dávky, predčasne i načas narodení novorodenci majú významne nižšie hodnoty testu APGAR, podstatne častejšie sa u nich vyskytuje hyperbilirubinémia a až štyri dni po pôrode možno u nich pozorovať rozsiahle opuchy a ochabnuté svalstvo.

Biologická dostupnosť

V porovnaní s vnútrožilovým podávaním sa systémová dostupnosť diazepam z rektálneho roztoku v závislosti od galenického zloženia približuje k 100 %.

5.3 Preklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita u ľudí:

Pozri časť 4.9

Chronická toxicita:

Pokusy na viacerých druhoch zvierat nepreukázali žiadne dôkazy zmien vyvolaných liečivom.

Karcinogénny a mutagénny potenciál:

Dlhodobé štúdie na zvieratách na hodnotenie karcinogénneho potenciálu diazepamu neexistujú. Viacero výskumov preukázalo slabý mutagénny potenciál pri vysokých dávkach, ktoré však vysoko prekračujú terapeutické dávky u ľudí.

Reprodukčná toxicita:

Možno predpokladať, že u ľudí sa riziko vrodených abnormalít v dôsledku užívania terapeutických dávok benzodiazepínov javí ako nízke, aj keď niekoľko epidemiologických štúdií poukázalo na zvýšené riziko výskytu rázštepú podnebia.

Existujú prípady hlásení týkajúcich sa vrodených abnormalít a mentálnej retardácie u detí, ktoré boli pred narodením vystavené predávkovaniu a otrave benzodiazepínmi (pozri tiež časť 4.6).

Výsledky štúdií na zvieratách:

U myší sa po prenatálnom vystavení účinku diazepamu objavil rázštep podnebia. U škrečkov boli po veľmi vysokých prenatálnych dávkach okrem rázštepú podnebia pozorované aj exencefálie a deformity končatín. U potkanov a primátov nebol diazepam teratogénny. Štúdie na zvieratách preukázali poruchy správania mláďat matiek dlhodobo vystavených pôsobeniu lieku. U myší sa po liečbe v trvaní jeden až šesť týždňov pozorovali anomálie hlavičiek spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzylalkohol
propylénglykol
12 % (v/v) etanolu
kyselina benzoová (E210)
benzoát sodný (E211)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Diazepam Desitin rectal tube 5 mg: 2 roky
Diazepam Desitin rectal tube 10 mg: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Rektálna tuba z PE s nízkou hustotou v rúrkovom vrecku z PET-Al PE fólie.
Diazepam Desitin rektálna tuba 5 mg/10 mg je balená po 5 rektálnych túb, každá v jednotlivom balení s objemom 2,5 ml rektálneho roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Diazepam Desitin rectal tube 5 mg: 70/0823/92-S
Diazepam Desitin rectal tube 10 mg: 70/0148/23-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. decembra 1992
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. mája 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023