

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RELANIUM, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką zawiera 5 mg diazepamu (*Diazepamum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna, żółcień chinolinowa (E104).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki barwy żółtej, okrągłe, obustronnie wypukłe, o gładkiej powierzchni.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie stanów lękowych;
- Leczenie bezsenności związanej ze stanami lękowymi. Benzodiazepiny wskazane są jedynie w przypadku ciężkich zaburzeń, uniemożliwiających prowadzenie normalnego trybu życia lub będących przyczyną skrajnego dyskomfortu dla chorego;
- Kontrola skurczy mięśniowych, także związanych ze spastycznością pochodzenia ośrodkowego;
- Jako środek do premedykacji przed mniejszymi zabiegami chirurgicznymi;
- Leczenie objawów nagłego odstawienia alkoholu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zwykłe dawkowanie

W celu osiągnięcia optymalnego działania, dawkę leku należy dobierać starannie i indywidualnie. Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej skutecznej dawki właściwej w danym przypadku.

Czas leczenia

Leczenie diazepamem powinno trwać, w zależności od wskazania, możliwie jak najkrócej (patrz punkt 4.4) i nie powinno być dłuższe niż 4 tygodnie w przypadku bezsenności lub 8-12 tygodni w przypadku stanów lękowych, wliczając w to czas stopniowego odstawiania produktu leczniczego. Nie należy wydłużać czasu leczenia ponad wskazane powyżej, bez ponownej oceny stanu pacjenta.

Na początku leczenia należy poinformować pacjenta, że czas trwania leczenia jest ograniczony i dokładnie wyjaśnić w jaki sposób dawka będzie stopniowo zmniejszana. Ponadto ważne jest, aby pacjent był świadomy ryzyka zjawiska „z odbicia”, aby zmniejszyć lęk związany z pojawieniem się jego objawów podczas odstawiania produktu leczniczego.

Istnieją przesłanki, że w przypadku benzodiazepin o krótkim czasie działania, zespół odstawienny może się pojawić w przerwie między dawkami, szczególnie, gdy stosowane są duże dawki.

W przypadku stosowania benzodiazepin o długim czasie działania należy ostrzec pacjenta przed zmianą na benzodiazepiny o krótkim czasie działania, ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawiennych.

Podanie doustne.

Dorośli

- stany lękowe i bezsenność
 - stany lękowe: zwykle stosuje się 2 mg trzy razy na dobę. Maksymalna dawka stosowana w leczeniu stanów lękowych to 30 mg na dobę, w dawkach podzielonych. Dawkę należy ustalać indywidualnie.
 - bezsenność związana ze stanami lękowymi: 5 mg do 15 mg na dobę przed snem. Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą kontrolę objawów. Nie należy przedłużać leczenia pełną dawką ponad okres czterech tygodni. Długotrwałe, przewlekłe stosowanie nie jest zalecane. Produkt leczniczy powinien być odstawiany stopniowo. Pacjenci przyjmujący benzodiazepiny przez dłuższy czas mogą wymagać dłuższego okresu zmniejszania dawki. Wskazana może być pomoc lekarza specjalisty.
- stany związane ze skurczem mięśni
 - skurcz mięśni: 2 mg do 15 mg na dobę, w dawkach podzielonych.
 - kontrola spastyczności pochodzenia ośrodkowego w wybranych przypadkach: 2 mg do 60 mg na dobę, w dawkach podzielonych.
- jako środek do premedykacji przed znieczuleniem ogólnym
 - 5 mg do 20 mg.

Dzieci

- stany lękowe i bezsenność
Diazepam tabletki nie jest zalecany do stosowania u dzieci w tym wskazaniu.
- stany związane ze skurczem mięśni
 - w kontroli napięcia i drażliwości w spastyczności pochodzenia ośrodkowego w wybranych przypadkach: 5 mg do 40 mg na dobę w dawkach podzielonych
 - dzieci w wieku od 12 do 18 lat: zwykła dawka to 10 mg dwa razy na dobę; maksymalna dawka to 40 mg na dobę.
 - dzieci w wieku od 6 do 12 lat: 5 mg dwa razy na dobę.
- jako środek do premedykacji przed znieczuleniem ogólnym
 - dzieci w wieku od 6 do 18 lat: 2 mg do 10 mg.

Benzodiazepin nie należy podawać dzieciom bez dokładnej oceny wskazania. Leczenie powinno trwać jak najkrócej.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Diazepam tabletki nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci osłabieni

Dawka produktu leczniczego nie powinna przekraczać połowy dawki zwykle stosowanej. U takich pacjentów należy prowadzić regularne kontrole w początkowym okresie leczenia, aby zminimalizować dawkę i (lub) częstość przyjmowania produktu leczniczego i zapobiec przedawkowaniu na skutek kumulacji.

Leczenie objawów nagłego odstawienia alkoholu

10 mg, trzy do czterech razy w ciągu pierwszych 24 godzin, następnie dawkę można zmniejszyć do 5 mg, trzy do czterech razy na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami wątroby

U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na benzodiazepiny, substancję czynną diazepam lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- *Myasthenia gravis*
- Ciężka niewydolność oddechowa
- Zespół bezdechu sennego
- Ciężka niewydolność wątroby
- Stany z fobią lub natręctwami
- Przewlekłe psychozy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne używanie alkoholu/leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy

Należy unikać jednoczesnego stosowania diazepamu z alkoholem i (lub) lekami hamującymi ośrodkowy układ nerwowy. Takie skojarzenie może zwiększyć efekt kliniczny diazepamu, w tym silne uspokojenie, klinicznie istotną depresję oddechową i (lub) sercowo-naczyniową (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Nadużywanie alkoholu lub leków w wywiadzie

Diazepam należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie.

Należy unikać podawania diazepamu pacjentom uzależnionym od leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy oraz alkoholu.

Wyjątek od powyższej sytuacji stanowi leczenie ostrych objawów odstawiennych.

Tolerancja

Po wielokrotnym stosowaniu przez kilka tygodni może dojść do pewnej utraty skuteczności nasennego działania benzodiazepin.

Uzależnienie

Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego.

Ryzyko uzależnienia wzrasta z dawką i z czasem trwania leczenia, jest większe u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie lub u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami osobowości. Bardzo ważne jest regularne monitorowanie takich pacjentów, unikanie rutynowego powtórnego przepisywania leków. Lek powinien być odstawiany stopniowo.

Objawy odstawienne

W przypadku rozwinięcia się uzależnienia fizycznego, nagłe odstawienie produktu leczniczego powoduje pojawienie się objawów odstawiennych, takich jak: bóle głowy, bóle mięśniowe, skrajny lęk, napięcie, niepokój, splątanie, drażliwość. W cięższych przypadkach mogą pojawić się następujące objawy: utrata poczucia rzeczywistości, zaburzenia osobowości, nadwrażliwość na dźwięk, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i dotyk, omamy, napady padaczkowe.

Zjawisko „z odbicia”, bezsenność i lęk

Podczas odstawiania leczenia przemijająco może pojawić się zjawisko „z odbicia”- nasilenie objawów, które były przyczyną zastosowania benzodiazepin; mogą temu towarzyszyć inne objawy, takie jak: zmiany nastroju, lęk, zaburzenia snu i niepokój. Ryzyko zespołu odstawiennego i (lub) zjawiska „z odbicia” jest większe po nagłym odstawieniu produktu leczniczego, dlatego zaleca się, aby dawki produktu zmniejszać stopniowo.

Na początku leczenia należy poinformować pacjenta, że czas trwania leczenia jest ograniczony i dokładnie wyjaśnić w jaki sposób dawka będzie stopniowo zmniejszana. Ponadto, ważne jest, aby pacjent był świadomy ryzyka zjawiska „z odbicia”, aby zmniejszyć lęk związany z pojawieniem się jego objawów podczas odstawiania produktu leczniczego.

Istnieją przesłanki, że w przypadku stosowania benzodiazepin o krótkim czasie działania, zespół odstawienny może się pojawić w przerwie między dawkami, szczególnie, gdy stosowane są duże dawki. W przypadku stosowania benzodiazepin o długim czasie działania, należy ostrzec pacjenta przed zmianą na benzodiazepiny o krótkim czasie działania, ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawiennych (patrz punkt 4.8).

Czas trwania leczenia

Leczenie powinno trwać, w zależności od wskazania, możliwie jak najkrócej (patrz punkt 4.2) i nie powinno być dłuższe niż 4 tygodnie w przypadku bezsenności lub 8 do 12 tygodni w przypadku stanów lękowych, wliczając w to czas stopniowego odstawiania produktu leczniczego. Nie należy wydłużać tych okresów bez ponownej oceny stanu pacjenta.

Niepamięć

Benzodiazepiny mogą powodować niepamięć następczą, która może pojawić się po zastosowaniu dawek terapeutycznych, a ryzyko jej pojawienia się jest większe, gdy stosowane są większe dawki. Objawom niepamięci może towarzyszyć zachowanie nieadekwatne do sytuacji. Niepamięć następcza występuje najczęściej po kilku godzinach po przyjęciu produktu leczniczego i dlatego, aby zmniejszyć ryzyko związane z jej wystąpieniem, pacjent powinien mieć zapewniony 7-8 godzinny nieprzerwany sen (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne i paradoksalne

Podczas stosowania benzodiazepin obserwowano reakcje, takie jak: niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, złość, wściekłość, koszmary senne, halucynacje, psychozy, zachowanie nieadekwatne do sytuacji i inne niepożądane skutki dotyczące zachowania. Jeśli pojawi się którykolwiek z powyższych objawów, należy przerwać leczenie. Prawdopodobieństwo pojawienia się takich objawów jest większe u dzieci i osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

Specjalne grupy pacjentów

Benzodiazepin nie należy stosować u dzieci bez starannej oceny konieczności zastosowania; czas trwania leczenia należy ograniczyć do minimum. Ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, w tej grupie diazepam należy stosować ze szczególną ostrożnością i tylko wtedy, gdy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnych metod leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku i osłabieni powinni otrzymywać zmniejszoną dawkę (patrz punkt 4.2). Ze względu na działanie miorelaksacyjne diazepam u osób w podeszłym wieku istnieje ryzyko upadków i w konsekwencji, złamania stawu biodrowego u osób w podeszłym wieku.

Obniżenie dawki jest również wskazane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową, ze względu na możliwość wystąpienia depresji oddechowej.

Stosowanie benzodiazepin nie jest wskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, w związku z ryzykiem wystąpienia encefalopatii.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy podjąć typowe środki ostrożności. Okres półtrwania diazepam u tych osób nie ulega zmianie, zatem dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Benzodiazepiny nie są wskazane w terapii podstawowej zaburzeń psychicznych. Nie powinny być stosowane w monoterapii depresji lub stanów lękowych związanych z depresją (może to zwiększać ryzyko samobójstwa u tych pacjentów).

W przypadku utraty bliskich lub żałoby benzodiazepiny mogą hamować dostosowanie psychologiczne.

Produkt leczniczy Relanium zawiera laktozę. Z tego względu nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Z uwagi na zawartość zółcieni chinolinowej (E104) produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm utleniania diazepamu zachodzi przy udziale izoenzymów CYP3A oraz CYP2C19, dlatego leki wpływające na aktywność tych cytochromów mogą modyfikować działanie diazepam.

Cymetydyna, ketokonazol, fluwoksamina, fluoksetyna, omeprazol, które są inhibitorami CYP3A i CYP2C19 mogą prowadzić do zwiększonego i przedłużonego działania uspokajającego. Istnieją także doniesienia, że diazepam wpływa na metaboliczną eliminację fenytoiny.

Cyzapryd może prowadzić do czasowego zwiększenia działania uspokajającego doustnych benzodiazepin ze względu na szybsze ich wchłanianie.

Interakcje farmakodynamiczne

Nasilenie działania uspokajającego, wpływu na układ oddechowy oraz parametry hemodynamiczne obserwuje się przy jednoczesnym stosowaniu benzodiazepin z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak: leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwlękowe/uspokajające, przeciwd depresyjne, nasenne, przeciwpadaczkowe, opioidowe leki przeciwbólowe, znieczulające, przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, a także z alkoholem. Pacjenci przyjmujący diazepam powinni unikać spożywania alkoholu (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak dostępnych danych.

Ciąża

Nie należy stosować produktu leczniczego w czasie ciąży, szczególnie w I i III trymestrze, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Badania na zwierzętach wykazały niewielki szkodliwy wpływ benzodiazepin na płód. W niektórych badaniach odnotowano późne zaburzenia w zachowaniu noworodków narażonych na diazepam *in utero*.

Jeśli produkt leczniczy Relanium został przepisany kobiecie w okresie rozrodczym, należy ją ostrzec o konieczności skontaktowania się z lekarzem w celu zaprzestania leczenia produktem, jeśli ma ona zamiar zajść w ciążę lub podejrzuje, że jest w ciąży.

Jeśli z powodu istotnych wskazań kobieta przyjmuje Relanium w późnym okresie ciąży lub w trakcie porodu, u noworodka można spodziewać się objawów działania farmakologicznego diazepam (takich jak: obniżenie temperatury ciała, hipotonia, niemiaraowa czynność serca, brak odruchu ssania, umiarkowana depresja oddechowa). Należy pamiętać, że u noworodków zespół enzymów odpowiadających za metabolizm produktu leczniczego nie jest jeszcze w pełni rozwinięty (zwłaszcza u wcześniaków).

U dzieci matek, które przyjmowały długotrwale diazepam w późnym okresie ciąży, mogło rozwinąć się uzależnienie fizyczne oraz istnieje ryzyko pojawienia się objawów zespołu odstawiennego w okresie po urodzeniu.

Karmienie piersią

Benzodiazepiny przenikają do mleka, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować pacjenta, że tak jak w przypadku innych leków uspokajających, diazepam może zmieniać zdolność do wykonywania zadań wymagających zręczności.

Uspokojenie, amnezja, zaburzenia koncentracji i działanie miorelaksacyjne mogą niekorzystnie wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń uwagi zwiększa się, jeśli czas trwania snu pacjenta nie jest wystarczająco długi. Ponadto należy poinformować pacjenta, że alkohol może nasilać wszelkie zaburzenia i w związku z tym należy unikać alkoholu podczas leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$); często (≥ 100 do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej występujące działania niepożądane to: zmęczenie, senność i osłabienie siły mięśniowej, zwykle zależne od dawki.

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: reakcje paradoksalne – niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, złość, koszmary senne, halucynacje, psychozy, zachowania nieadekwatne do sytuacji i inne niepożądane skutki dotyczące zachowania, splątanie, spłycenie emocjonalne, zmniejszenie czujności, depresja, zmniejszenie lub zwiększenie libido.

Długotrwałe stosowanie (nawet dawek leczniczych) może prowadzić do uzależnienia fizycznego; nagłe odstawienie produktu leczniczego może powodować wystąpienie efektu odstawieniowego lub zjawiska „z odbicia” (patrz punkt 4.4);

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: niezdolność ruchów, upośledzenie wymowy, niewyraźna mowa, bóle głowy, drżenia, zawroty głowy. Niepamięć następcza może występować po dawkach terapeutycznych, a ryzyko jej pojawienia się jest większe przy wyższych dawkach. Objawom niepamięci mogą towarzyszyć zachowania nieadekwatne do sytuacji (patrz punkt 4.4);

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: podwójne widzenie, nieostre widzenie;

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: zawroty głowy;

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: niewydolność serca, w tym zatrzymanie akcji serca, nieregularny rytm serca;

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: niedociśnienie, depresja krążeniowa;

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: depresja oddechowa w tym niewydolność oddechowa;

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: nudności, suchość błon śluzowych jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny, zaparcia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe;

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: żółtaczka, zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej we krwi;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Częstość nieznana: reakcje skórne;

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Częstość nieznana: nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu;

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach
Częstość nieznana: upadki i złamania kości.

W przypadku osób w podeszłym wieku oraz pacjentów jednocześnie przyjmujących środki uspokajające lub spożywających alkohol, istnieje zwiększone ryzyko upadków i złamań.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Benzodiazepiny zazwyczaj powodują senność, nieborność ruchów, zaburzenie mowy i oczopląs. Przedawkowanie diazepamu rzadko zagraża życiu jeśli produkt leczniczy był przyjmowany jako jedyny, ale może prowadzić do arefleksji, bezdechu, obniżenia ciśnienia, depresji krążeniowej i oddechowej oraz śpiączki. Jeśli wystąpi śpiączka, zwykle trwa kilka godzin, zdarza się jednak, że trwa dłużej i powtarza się, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Działanie depresyjne na układ oddechowy jest bardziej nasilone u pacjentów z chorobami układu oddechowego.

Postępowanie

Należy monitorować parametry życiowe pacjenta i wdrożyć działania, których wymaga stan kliniczny pacjenta. W szczególności leczenia objawowego mogą wymagać pacjenci, u których wystąpiły zaburzenia czynności układu sercowo-oddechowego lub ośrodkowego układu nerwowego.

Należy zapobiec dalszemu wchłanianiu się produktu leczniczego przez podanie w ciągu 1-2 godzin węgla aktywowanego. Sennym pacjentom, którym podano węgiel, należy koniecznie zapewnić drożność dróg oddechowych. W przypadku ciężkiej depresji ośrodkowego układu nerwowego, należy rozważyć podanie antagonisty benzodiazepin - flumazenilu, ale tylko w ściśle monitorowanych warunkach. Flumazenil ma krótki okres półtrwania (około 1 godziny) i dlatego pacjenci, którym podano flumazenil wymagają monitorowania po zakończeniu jego działania. Flumazenil należy stosować z wyjątkową ostrożnością w przypadku jednoczesnego podawania leków obniżających próg drgawkowy (np. trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych). W celu zapoznania się z dalszymi zaleceniami dotyczącymi prawidłowego stosowania flumazenilu, należy zapoznać się z drukami informacyjnymi tego leku. W przypadku pojawienia się pobudzenia, nie należy podawać barbituranów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, pochodne benzodiazepiny; kod ATC: N05BA01

- Diazepam działa przeciwlękowo, uspokajająco, nasennie, przeciwdrgawkowo i powoduje

relaksację mięśni szkieletowych prawdopodobnie poprzez nasilenie hamowania neuroprzekaźnika ośrodkowego układu nerwowego – kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Może powodować łagodne uspokojenie aż do wywołania snu, a nawet śpiączki, gdyż w ośrodkowym układzie nerwowym działa na układy odpowiedzialne za regulację zachowań emocjonalnych, tj. układ limbiczny, podwzgórze i wzgórze.

- Przypuszcza się, że mechanizm ośrodkowego działania benzodiazepin polega na allosferycznej interakcji receptorów błonowych z receptorami GABA, co powoduje otwarcie kanałów chlorkowych i zwiększone przenikanie jonów chlorkowych do wnętrza neuronu. Wynikiem tego działania jest hiperpolaryzacja błon i zahamowanie czynności neuronów i uwalniania neuroprzekaźnika.
- Prawdopodobnie, przeciwlękowe działanie diazepamu i być może paradoksalne działania stymulujące ośrodkowy układ nerwowy są wynikiem odhamowania odpowiedzi tłumiącej. Po kilku dniach przyjmowania diazepamu obserwowano nieznaczne skrócenie fazy REM snu, przemijające po przerwaniu jego podawania. Również fazy III i IV snu są znacząco krótsze w czasie stosowania diazepamu w zwykłych dawkach.
- Relaksacyjne działanie diazepamu na mięśnie szkieletowe jest związane głównie z hamowaniem dośrodkowych dróg polisynaptycznych. Produkt leczniczy może hamować odbicia mono- i polisynaptyczne, działając jak inhibitor przewodzenia nerwowego lub blokując synaptyczne przewodzenie sygnału. Drugim prawdopodobnym mechanizmem działania diazepamu jest hamowanie czynności nerwów motorycznych i czynności mięśniowych.
- Diazepam działa przeciwdrgawkowo poprzez zwiększanie hamowania presynaptycznego i zmniejsza rozprzestrzenianie aktywności drgawkowej, ale nie działa na wyładowania normalne. W zwykle stosowanych dawkach wywiera nieznaczny wpływ na autonomiczny układ nerwowy, oddechowy i sercowo-naczyniowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Diazepam jest szybko i prawie całkowicie absorbowany z przewodu pokarmowego i osiąga stężenie maksymalne po 30 - 90 minutach od przyjęcia dawki doustnej. Stężenia we krwi diazepam i jego metabolitów wykazującej aktywność farmakologiczną, są wprost proporcjonalne do dawki i wykazują znaczne różnice osobnicze. Już po pierwszej dawce diazepam obserwuje się wystąpienie efektów: przeciwlękowego, relaksacyjnego, a także przeciwpadaczkowego. Po dłuższym leczeniu i osiągnięciu stanu stacjonarnego efekty te ulegają wzmocnieniu. Stężenia terapeutyczne diazepam w osoczu są trudne do określenia, przyjmuje się, że stężenia >300 ng/ml, łącznie ze stężeniami metabolitów, są skuteczne.

Dystrybucja

Diazepam jest w znacznym stopniu (98 - 99%) wiązany z białkami osocza. Ulega rozległej dystrybucji w tkankach organizmu. Objętość dystrybucji wynosi około 1,1 l/kg. Dystrybucja jest szybka, o czym świadczy gwałtowne zmniejszanie się stężeń we krwi po dożylnym podaniu produktu leczniczego. Produkt leczniczy i jego metabolity przenikają przez barierę krew - płyn mózgowo-rdzeniowy i przez łożysko. Stężenie diazepam we krwi płodu może być równe lub nawet większe niż we krwi matki. Diazepam szybko przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i do mózgu, a następnie jego działanie zmniejsza się z powodu redystrybucji do tłuszczu i do innych tkanek. Lek i jego metabolity również przenikają do mleka.

Metabolizm, Eliminacja

Eliminacja diazepam jest dwufazowa. Początkowo występuje szybka faza dystrybucji, a następnie druga, dłuższa faza eliminacji o $t_{0,5}$ wahającym się od 20 do 50 h. Diazepam jest metabolizowany w wątrobie i powstają trzy aktywne metabolity: oksazepam, temazepam i demetylodiazepam. Tworzenie metabolitów powoduje przedłużenie działania diazepam do 2 - 5 dni, gdyż mają one dłuższe $t_{0,5}$, a ich ilość w ustroju zwiększa się w czasie krótkotrwałego przyjmowania produktu leczniczego. W przypadku tworzenia metabolitów o dłuższym $t_{0,5}$, ich stężenie w osoczu będzie większe niż stężenie leku macierzystego.

Diazepam jest w nieznacznym stopniu wydalany z moczem w postaci niezmiennionej, po połączeniu z kwasem glukuronowym, ale głównie w postaci metabolitów. Oksazepam i hydroksylowe metabolity są sprzęgane z kwasem glukuronowym i siarkowym i są wydalone z moczem.

Biologiczne okresy półtrwania ($t_{0,5}$) diazepam i jego metabolitów u zdrowych ochotników wahają się: diazepam 20 – 50 h, a metabolity: demetylodiazepam 30 – 200 h, 3-hydroksydiazepam 5 – 20 h, oksazepam 6 – 20 h. Różnice obserwowane u pacjentów są jeszcze większe.

Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Zdolność organizmu do metabolizowania zależy od wielu czynników takich, jak: wiek, płeć, stan odżywienia, wydolność metaboliczna wątroby, czynność nerek, stan hormonów, palenie tytoniu, choroby, równoczesna terapia innymi lekami. Oprócz tego występują różnice indywidualne spowodowane przez różnice genetyczne.

Specjalne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów ze schorzeniami wątroby i niewydolnością nerek $t_{0,5}$ diazepam jest wydłużony. Również u wcześniaków i noworodków $t_{0,5}$ diazepam jest dłuższy niż u dorosłych i starszych dzieci.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania diazepam jest niezmienny.

Badania kliniczne

Brak danych dla tego produktu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Potencjalne działanie rakotwórcze diazepam przyjmowanego doustnie badano u kilku gatunków gryzoni. U samców myszy obserwowano zwiększoną częstość występowania guzów wątrobowo-komórkowych. Nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania guzów u samic myszy, szczurów, chomików i myszokoczków.

Mutagenność

W szeregu badań uzyskano słabe dowody na działanie mutagenne w wysokich stężeniach, jednakże, znacznie przekraczających dawki terapeutyczne stosowane u ludzi.

Zaburzenia płodności

Badania nad rozrodczością szczurów wykazały zmniejszenie ilości ciąży i przeżywalności potomstwa po podaniu doustnym dawek 100 mg/kg mc./dobę przed i po okresie godowym, a także w czasie ciąży i karmienia.

Działanie teratogenne

Wykazano, że diazepam ma działanie teratogenne u myszy w dawce 45-50 mg/kg mc., 100 mg/kg mc. i 140 mg/kg mc. jak również u chomików w dawce 280 mg/kg mc. Natomiast nie wykazano działania teratogennego u szczurów w dawce 80 mg/kg mc. i 300 mg/kg mc. oraz u królików w dawce 20 mg/kg mc i 50 mg/kg mc.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia ziemniaczana
Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Żółcień chinolinowa (E104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła i wilgoci.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera jeden blister po 20 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60 – 322 Poznań
tel. (61) 8601 – 200
fax (61) 8675-717

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1496

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15-07-1969
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10-06-2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO