

2008-08-06

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

RELANIUM, 2 mg/5 ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

5 ml zawiesiny zawiera 2 mg diazepamu, 100 g zawiesiny zawiera 31,25 mg diazepamu (*Diazepamum*).

Substancje pomocnicze, patrz: pkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Diazepam jest stosowany w krótkotrwałym (2 do 4 tygodni) leczeniu stanów lękowych, które mogą być także związane z bezsennością; jako lek uspokajający i środek do premedykacji; w leczeniu objawów nagłego odstawienia alkoholu; pomocniczo w leczeniu niektórych typów padaczki, np. drgawki kloniczne mięśni; w leczeniu stanów zwiększonego napięcia mięśniowego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Lek stosuje się doustnie.

5 ml zawiesiny zawiera 2 mg diazepamu.

Zwykle stosuje się:

Dzieci powyżej 1 roku życia:

- w stanach lękowych, stanach zwiększonego napięcia mięśniowego lub jako środek przeciwdrgawkowy - 1 do 2,5 mg 3 do 4 razy na dobę
lub
0,04 do 0,2 mg/kg mc 3 do 4 razy na dobę.

Dawkę można stopniowo zwiększać w zależności od skuteczności i nasilenia działań niepożądanych.

Dorośli:

- stany lękowe – 2 do 10 mg 2 do 4 razy na dobę
- bezsenność związana ze stanami lękowymi – 5 do 15 mg na dobę przed zaśnięciem
- leczenie objawów nagłego odstawienia alkoholu – 10 mg 3 do 4 razy w pierwszych 24 godzinach, następnie dawkę można zmniejszyć do 5 mg 3 do 4 razy na dobę
- jako środek do premedykacji – 5 do 15 mg przed zabiegiem
- stany zwiększonego napięcia mięśniowego – 2 do 15 mg na dobę w dawkach podzielonych
- jako lek przeciwdrgawkowy – 2 do 10 mg 2 do 4 razy na dobę.

U osób w podeszłym wieku, osób osłabionych stosuje się mniejsze dawki (podawać początkowo dawkę 2 mg raz lub dwa razy na dobę i stopniowo zwiększać, w zależności od reakcji pacjenta i tolerancji, do uzyskania koniecznej dawki).

U osób z niewydolnością wątroby należy stosować mniejsze dawki.

Przed użyciem wstrząsnąć do uzyskania jednorodnej zawiesiny.

Do opakowania dołączona jest skalowana miarka.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, jakkolwiek składnik preparatu lub inne leki z grupy benzodiazepin,
- ciąża i okres karmienia piersią (patrz: pkt. 4.6),
- ostre zatrucie alkoholem, opioidami, środkami nasennymi, neuroleptykami i solami litu.

- zaburzenia świadomości,
- wstrząs,
- zaburzenia oddychania, ostra niewydolność oddechowa, zespół bezdechu sennego,
- ciężka niewydolność wątroby,
- *myasthenia gravis* (nużliwość mięśni),
- nie stosować u dzieci poniżej 1 roku życia.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Diazepam może powodować uzależnienie fizyczne i psychiczne – czas trwania leczenia diazepamem nie powinien być dłuższy niż 4 tygodnie.

Nie należy nagle przerywać podawania leku. Nagłe przerwanie leczenia diazepamem może powodować objawy z odstawienia (w tym ból głowy, ból mięśni, niepokój, napięcie, pobudzenie ruchowe, dezorientacje, drażliwość). W ciężkich przypadkach mogą wystąpić: derealizacja (odczuwanie nierealności otoczenia), depersonalizacja (poczucie niepewności lub nierealności własnej osobowości), drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, omamy lub napady padaczkowe.

W celu uniknięcia lub zmniejszenia objawów z odstawienia należy stopniowo redukować dawki diazepamu.

Podczas stosowania leku nie należy pić alkoholu, ponieważ alkohol nasila działanie diazepamu.

Ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami osobowości, u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, miastenią, z przewlekłymi stanami skurczowymi oskrzeli, u pacjentów w podeszłym wieku i osłabionych, w niewydolności krążenia i u pacjentów z niedociśnieniem.

Ponieważ stwierdzono pojedyncze przypadki neutropenii i żółtaczki wskazane jest wykonanie badań krwi i czynności wątroby podczas leczenia.

Preparat zawiera małą ilość (25 mg /dawkę) etanolu.

RELANIUM ze względu na obecność substancji pomocniczych może wykazywać działanie alergizujące, powodować wystąpienie napadu astmy u pacjentów chorych na astmę, pokrzywki (bezoesan sodu, parahydroksybenzoesan propylu, parahydroksybenzoesan metylu) oraz działanie niepożądane u pacjentów chorych na cukrzycę, u osób z glukozo-galaktozowym zespołem złego wchłaniania, z nietolerancją fruktozy lub u osób z niedoborem sacharazo-izomaltazy (sacharoza).

Unikać stosowania (lub ograniczyć czas stosowania) u osób z alkoholizmem w wywiadzie i uzależnieniem od leków w wywiadzie. Ostrożnie stosować u osób z niewydolnością wątroby.

Po zastosowaniu benzodiazepin możliwe jest wystąpienie reakcji paradoksalnych (szczególnie u dzieci i osób w podeszłym wieku) takich jak: niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, koszmary nocne, omamy, psychozy i inne).

Po wystąpieniu powyższych objawów należy przerwać podanie leku.

Ostrożnie stosować u osób w podeszłym wieku (ryzyko niepamięci następczej).

Niepamięć następcza może wystąpić po zastosowaniu dawek terapeutycznych, ryzyko zwiększa się wraz ze wzrostem dawek. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia niepamięci następczej należy zapewnić pacjentowi nieprzerwany sen przez 7-8 godzin.

W leczeniu depresji lub lęku związanego z depresją diazepamem nie należy stosować w monoterapii.

Diazepamem nie stosować w leczeniu przewlekłych psychoz lub fobii oraz natrętw.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Diazepam nasila działanie etanolu, dlatego można go spożywać najwcześniej 36 godzin po zażyciu diazepamu. Łączne stosowanie etanolu i diazepamu może wywołać upojenie, które jest niezależne od rodzaju i ilości spożytego alkoholu. Diazepam działa synergicznie z lekami zwiotczającymi mięśnie. Nasila działanie leków hamujących OUN (opiodowe leki przeciwbólne, barbiturany, niektóre leki przeciwdepresyjne (w tym inhibitory MAO), leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, inne leki nasenne, uspokajające, środki znieczulające, przeciwdrgawkowe, neuroleptyki, klonidyna), co wymaga zmniejszenia ich dawek. Jednocześnie stosowana rifampicyna może nasilić eliminację diazepamu; może być konieczne dostosowanie dawek leku. Jeśli diazepam jest stosowany jednocześnie z lekami przeciwdrgawkowymi, mogą nasilać się działania niepożądane i toksyczność (zwłaszcza w przypadku hydantoiny i barbituranów). Cyzapryd, omeprazol, disulfiram nasilają działanie diazepamu. Izoniazyd może hamować wydalanie diazepamu i zwiększać stężenie diazepamu w surowicy. Cymetydyna nasila senność po diazepamie. Diazepam osłabia działanie lewodopy, nasila toksyczność zydowudyny. Leki zubożniające zawierające wodorotlenek magnezu i glinu podawane z

diazepamem mogą zmniejszać szybkość jego wchłaniania, ale nie wpływają na zaabsorbowaną ilość, dlatego po podaniu pojedynczym mogą wpływać na szybkość działania, natomiast nie mają wpływu na stężenia we krwi po podaniu długotrwałym. Premedykacja diazepamem może zmniejszyć dawkę pochodnych fentanylu potrzebnych do wywołania znieczulenia i skrócić czas konieczny do uzyskania utraty świadomości. Diazepam podawany równocześnie z digoksyną może zmniejszać jej wydalanie przez nerki, a tym samym zwiększać toksyczność. Antykoagulanty zmniejszają wiązanie diazepamu i desmetylodiazepam z białkami osocza i powodują zwiększenie stężenia wolnej frakcji leku.

4.6. Ciąża lub laktacja

Podawanie leków z grupy benzodiazepin w ciąży może powodować uszkodzenia płodu, dlatego stosowanie leku u kobiet w ciąży jest dopuszczalne jedynie w sytuacji, gdy jego zastosowanie u matki jest bezwzględnie konieczne, a stosowanie bezpieczniejszego leku alternatywnego jest niemożliwe lub przeciwwskazane.

Diazepam przenika przez łożysko. Stwierdzono, że jego przyjmowanie w pierwszym trymestrze ciąży powoduje wzrost ryzyka wystąpienia wad wrodzonych.

U noworodków, których matkom krótko przed porodem podano jednorazowo diazepam, obserwowano wystąpienie hipotonii, zaburzenie wrażliwości na zimno, braku odruchu ssania, zmniejszenie aktywności, ciśnienia i wystąpienie niewydolności oddechowej. U dzieci matek, które przyjmowały długotrwale diazepam w okresie ciąży, stwierdzono objawy zespołu odstawiennego.

Nie należy stosować w okresie karmienia piersią (lek przenika do mleka kobiet karmiących piersią).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

RELANIUM, zawiesina doustna wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas stosowania leku oraz 24 godziny po jego zastosowaniu nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych oraz wykonywać prac wymagających dobrej sprawności psychofizycznej.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały podzielone ze względu na częstość występowania:

- często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Zaburzenia serca:

Rzadko: przyspieszenie czynności serca.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość, trombocytopenia, limfocytoza z eozynofilią.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle i zawroty głowy, zmniejszenie sprawności intelektualnej, dyzartria, zmęczenie, senność.

Rzadko: nadpobudliwość, niepokój, stany agresji, omamy, bezsenność i zaburzenia snu, zaburzenia czucia, zaburzenia pamięci (niepamięć następstwa)

Zaburzenia oka:

Rzadko: zaburzenie widzenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Rzadko: zaburzenia oddychania.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Rzadko: nudności, wymioty, zaparcia, biegunki, suchość błon śluzowych jamy ustnej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: krwimocz.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: zaczerwienienie twarzy, wysypki skórne, świąd.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: nieźmorność, zwiększenie napięcia mięśniowego, osłabienie mięśni, drżenie.

Rzadko: nietrzymanie moczu.

Zaburzenia naczyniowe:

Rzadko: obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zwiększenie aktywności transaminaz i fosfatazy alkalicznej, żółtaczka.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Rzadko: zaburzenia miesiączkowania.

Zaburzenia psychiczne:

Często: splątanie.

Rzadko: euforia, depresja, psychozy, niewłaściwe zachowanie, uczucie oszołomienia, zaburzenia libido, zwiększone lub zmniejszone łaknienie.

4.9. Przedawkowanie

Objawy zatrucia: zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, zaburzenia oddychania, narastająca senność, splątanie, spowolnienie ruchowe, dyzartria, podwójne widzenie, niekiedy podniecenie ruchowe; w okresie pobudzenia stwierdza się wygórowanie odruchów, występować mogą napady drgawkowe, w ciężkich zatruciach śpiączka. Po długotrwałym przedawkowaniu może dojść do alergicznych zmian skórnych, zmniejszenia libido, zaburzeń miesiączkowania, wyjątkowo do ataksji.

Uwaga: zatrucie mieszane, zwłaszcza jednoczesne przyjęcie alkoholu, barbituranów może zagrażać życiu.

Postępowanie lecznicze:

- odstawienie leku;
- sprowokowanie wymiotów, jeśli pacjent jest przytomny lub płukanie żołądka po uprzednim zaintubowaniu pacjenta;
- monitorowanie czynności układu krążenia i oddechowego, podtrzymywanie podstawowych czynności życiowych;
- w ciężkich zatruciach: flumazenil dożylnie 0,2-1,0 mg z szybkością 0,2 mg/min; dawkę można powtórzyć po 20 min, nie więcej niż 1,0 mg w jednej dawce i 3 mg w ciągu 1 godz.

W bardzo ciężkich zatruciach hemoperfuzja z użyciem kolumn z węglem aktywowanym oraz hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: anksjolityki, pochodne benzodiazepiny

Kod ATC: N 05 BA 01.

Diazepam jest lekiem anksjolitycznym, pochodną benzodiazepiny. Działa przede wszystkim na układ limbiczny i podwzgórze.

Mechanizm działania diazepam polega na łączeniu się ze specyficznym receptorem, związanym z kompleksem receptorowym aktywującym kanał chlorkowy. Diazepam zwiększa napływ jonów chlorkowych do wnętrza neuronu, co prowadzi do hiperpolaryzacji błon, a w efekcie do zahamowania czynności neuronu. Charakteryzuje się silnym działaniem przeciwdrgawkowym, przeciwlękowym i uspokajającym. Wykazuje również działanie nasenne. Ponadto wpływa rozluźniająco na mięśnie szkieletowe. Zmniejsza napięcie, lęk, drażliwość, pobudliwość i agresywność. Diazepam może powodować uzależnienie fizyczne i psychiczne, także podczas stosowania terapeutycznych dawek przez dłuższy czas.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa 4
ul. Miodowa 15

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym diazepam jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego (84-100%) – szybciej, jeżeli jednocześnie podaje się kwaśne potrawy i napoje (np. soki). W 97% wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 0,8-1,4 l/kg. Okres półtrwania diazepam wynosi 1-2 dni; głównego metabolitu - demetylodiazepam (nordiazepam) 2-5 dni. Okres półtrwania diazepam jest dłuższy u noworodków, osób z niewydolnością wątroby lub nerek oraz u osób w podeszłym wieku. Natomiast u chorych na padaczkę może być skrócony, ponieważ inne leki przeciwpadaczkowe indukują enzymy mikrosomalne wątroby. Stężenie diazepam osiąga stan stacjonarny po upływie ok. 7 dni.

Diazepam, łatwo rozpuszczalny w lipidach, przenika przez barierę krew-mózg i łożyska oraz do mleka matki. Jest szybko metabolizowany w wątrobie do czynnych metabolitów: demetylodiazepam (nordiazepam), oksazepam i temazepam.

Wydalanie metabolitów w postaci nieczynnych połączeń z kwasem glukuronowym następuje przez nerki, mniej niż 1% zostaje wydalone w postaci niezmienniej.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie:

U zwierząt diazepam działa na układ limbiczny, wzgórze i podwzgórze, wywołując uspokojenie. Zwierzęta, którym podawano duże dawki diazepam wykazywały przemijającą ataksję. Długotrwałe doświadczenia na szczurach nie wykazały zaburzeń wewnątrzwydzielniczych. Doustna dawka LD₅₀ diazepam u myszy wynosi 720 mg/kg i 1240 mg/kg u szczurów.

Teratogenność: badania wpływu na reprodukcję w dawce 100 mg/kg wykazały zmniejszenie liczby zwierząt ciężarnych i przeżywalności potomstwa u szczurów. Liczne noworodki szczurów wykazywały wady w budowie szkieletu lub inne wady.

Po podaniu diazepam w dawce poniżej 100 mg/kg nie stwierdzono zaburzeń przeżywalności. Dalsze badania na szczurach w dawce do 80 mg/kg/dobę nie wykazały teratogenicznego działania na potomstwo.

Mutagenność: brak badań wystarczających by stwierdzić, że lek jest mutageny.

Karcynogenność: w badaniach rakotwórczości stwierdzono zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby po doustnym podaniu diazepam w dawkach 6 i 12 razy większych niż zalecane dawki u ludzi.

Część wyników testów genotoksyczności wskazuje na możliwość działania mutagennego diazepam w dawkach przekraczających stosowane u ludzi. Badania wpływu diazepam, w dawkach znacznie przekraczających stosowane u ludzi, na reprodukcję i rozwój potomstwa wykazały zmniejszenie liczby zwierząt ciężarnych, zmniejszenie przeżywalności potomstwa oraz wady rozwojowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Karmeloza sodowa, glinu magnezu krzemian, makroglu ester cetostearylowy, sodu benzoesan (E 211), metylu parahydroksybenzoesan (E 219) - propylu parahydroksybenzoesan (E 217) , kwas winowy, aromat malinowy, barwnik purpurowy (E 124), sacharoza,, etanol 96%, woda oczyszczona.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Chronić od światła.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie: butelka z brązowego szkła o pojemności 100 ml zamknięta nakrętką, miarka.

Opakowanie zewnętrzne: kartonik jednostkowy.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości.

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medana Pharma SA

98-200 Sieradz, ul. Wł. Łokietka 10

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr 1466

Nr - R/2640

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

09.07.1986 r.

24.06.1999 r.

03.09.2004 r.

06.06.2005 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -09- 23

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15