

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dalpam 2 mg tablete
Dalpam 5 mg tablete
Dalpam 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dalpam 2 mg tablete:
Svaka tableta sadrži 2 mg diazepama.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 168,1 mg laktoze hidrata.

Dalpam 5 mg tablete:
Svaka tableta sadrži 5 mg diazepama.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 165,1 mg laktoze hidrata.

Dalpam 10 mg tablete:
Svaka tableta sadrži 10 mg diazepama.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 160,1 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Dalpam 2 mg tablete: bijela do gotovo bijela, okrugla, ravna tableta, promjera 8 mm s utisnutim „2“ na jednoj strani i urezom na drugoj strani.

Dalpam 5 mg tablete: bijela do gotovo bijela, okrugla, ravna tableta, promjera 8 mm s utisnutim „5“ na jednoj strani i urezom na drugoj strani.

Dalpam 10 mg tablete: bijela do gotovo bijela, okrugla, ravna tableta, promjera 8 mm s utisnutim „10“ na jednoj strani i urezom na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- anksioznost
- dodatna terapija u kontroli spazma skeletnih mišića, uključujući spastičnost uzrokovanu poremećajem gornjih motoričkih neurona (kao npr. cerebralna paraliza)
- terapija simptoma ustezanja od alkohola
- premedikacija prije opće anestezije ili za sedaciju tijekom manjih kirurških ili dijagnostičkih postupaka.

Benzodiazepini su indicirani samo u slučaju teških poremećaja koji onesposobljavaju bolesnika ili mu uzrokuju veliku tjeskobu.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za optimalan učinak, doziranje treba individualno prilagoditi. Liječenje treba započeti sa najnižom učinkovitom dozom prikladnom za odgovarajuće stanje.

Trajanje liječenja

Liječenje treba trajati što je kraće moguće (vidjeti dio 4.4). Bolesnika treba ponovo procijeniti nakon perioda ne dužeg od 4 tjedna i redovito nakon toga kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, osobito u slučaju kada bolesnik nema simptoma. Općenito, liječenje ne smije trajati dulje od 8 do 12 tjedana, uključujući i razdoblje postupnog prekida liječenja.

U nekim slučajevima može biti nužno nastaviti liječenje i nakon prekoračenja maksimalnog perioda liječenja. U tom slučaju, to se ne smije učiniti bez ponovne procjene statusa bolesnika od strane posebnog stručnjaka.

Postupni prekid liječenja

Liječenje uvijek treba postupno prekidati. Bolesnici koji su uzimali benzodiazepine kroz duži period mogu zahtijevati dulji period tijekom kojeg se doze smanjuju.

Odrasli:

Anksioznost

- *Uobičajena doza:* 2 mg do 5 mg diazepama dva do tri puta dnevno.
- *Maksimalna doza:* u ozbiljnim slučajevima doza se može postupno povećati do 30 mg diazepama dnevno podijeljeno u 2 do 4 doze. Dozu treba individualno prilagoditi.
- Mora se primjenjivati najniža doza koja kontrolira simptome.
- Liječenje u punoj dozi ne smije trajati dulje od 4 tjedna.
- Dugotrajna kronična upotreba se ne preporuča.
- Liječenje uvijek treba postupno prekidati. Bolesnici koji su uzimali benzodiazepine kroz duži period mogu zahtijevati dulji period tijekom kojeg se doze smanjuju.

Dodatna terapija u kontroli spazma mišića

- *Spazam mišića:* do 15 mg diazepama dnevno podijeljeno u 2 do 4 doze.
- *Liječenje spastičnosti gornjih motoričkih neurona (kao npr. cerebralna paraliza) u određenim slučajevima:* ako je potrebno, doza se može titrirati do maksimalno 60 mg diazepama dnevno podijeljeno u 3 do 4 doze.

Simptomi ustezanja od alkohola

- 5 mg do 20 mg diazepama ponovljeno jedanput unutar 2 do 4 sata ukoliko je to potrebno, ili 10 mg diazepama tri do četiri puta prvog dana liječenja. Nakon prvog dana, doza se obično smanji na 5 mg diazepama tri do četiri puta dnevno, ukoliko je potrebno.
- U ozbiljnim slučajevima može se primijeniti metoda udarne doze sa početnom primjenom 10 mg diazepama svaki sat dok bolesnik nije lagano sediran i bez simptoma, a obično se postižu doze od 50 do 80 mg. Liječenje treba raditi u bolničkom okruženju i bolesnika treba pažljivo nadzirati.

Premedikacija prije manje operacije

- 5 do 20 mg diazepama.

Posebne populacije:

Bolesnike u sljedećim grupama na početku liječenja treba redovito kontrolirati. Nadzor tijekom liječenja nužan je kako bi se minimizirala doza i/ili frekvencija primjene, a kako bi se spriječilo predoziranje zbog akumulacije, kao što je primjerice u djece i adolescenata, starijih bolesnika i bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre.

Pedijatrijska populacija

Djeca starija od 6 godina i adolescenti

Primjena u djece starije od 6 godina i adolescenata moguća je samo u slučaju opravdanih medicinskih razloga. Poluvrijeme eliminacije u djece može biti produljeno. Dozu treba smanjiti i individualno prilagoditi.

- Uobičajena doza: 0,1-0,3 mg/kg tjelesne mase po danu podijeljeno u dvije do četiri doze. Liječenje treba započeti sa najnižom mogućom dozom i postupno je povećavati ukoliko je to nužno i ukoliko se podnosi.

Dalpam se ne preporuča u djece mlađe od 6 godina zbog mogućih poteškoća prilikom gutanja. Na tržištu mogu biti dostupni oblici prikladniji za mlađu djecu.

Stariji bolesnici

Distribucija, eliminacija i klirens promijenjeni su u starijih bolesnika, što produljuje poluvrijeme eliminacije. Zbog toga doza treba iznositi 50% uobičajene preporučene doze.

Ove bolesnike na početku liječenja treba redovito nadzirati kako bi se minimizirala doza i/ili frekvencija primjene, a kako bi se spriječilo predoziranje zbog akumulacije.

- Početna doza: 2 mg do 2,5 mg jednom ili dva puta dnevno. Doza se može postupno povećati ukoliko je nužno i ukoliko se podnosi.

Oštećena funkcija bubrega

Obično nije potrebna prilagodba doze. Ipak, treba biti oprezan u liječenju bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega diazepamom.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika koji imaju cirozu i oštećenu funkciju jetre treba smanjiti dozu. Bolesnici sa teškim oštećenjem jetre ne smiju biti liječeni diazepamom zbog rizika od hepatične encefalopatije (vidjeti dio 4.3).

Pretili bolesnici

Brojne studije pokazale su kako je u pretilih bolesnika izmijenjena kinetika u odnosu na one normalne tjelesne težine. Pretili bolesnici zahtijevaju znatno duže trajanje liječenja nego bolesnici normalne tjelesne težine prije nego se pokažu maksimalni učinci lijeka tijekom dugotrajnog liječenja. Slično, terapijski učinak i nepoželjni učinci, uključujući simptome ustezanja, mogu dulje trajati nakon prestanka više dugotrajnih liječenja u pretilih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Dalpam je kontraindiciran u bolesnika sa:

- preosjetljivošću na benzodiazepine ili na jednu ili više pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1)
- miastenijom gravis
- sindromom apneje u snu
- teškom insuficijencijom jetre
- teškom respiratornom insuficijencijom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Istovremena primjena s alkoholom/depresorima središnjeg živčanog sustava

Istovremenu primjenu diazepama s alkoholom i/ili depresorima središnjeg živčanog sustava treba izbjegavati. Takva istovremena primjena može pojačati učinke diazepama, a što može uključivati tešku sedaciju, klinički značajnu respiratornu i/ili kardiovaskularnu depresiju (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena benzodiazepina s buprenorfinom povezana je sa značajnom respiratornom depresijom, naročito kada se buprenorfin primjenjuje intravenski. Zabilježeni su smrtni slučajevi zbog predoziranja kada su ovisnici intravenski zloupotrebivali buprenorfin istovremeno s benzodiazepinima.

Zloupotreba alkohola ili droga u anamnezi

Diazepam treba primjenjivati s velikim oprezom u bolesnika koji u anamnezi imaju zloupotrebu alkohola ili droga.

Rizik od istodobne primjene opioida

Istodobna primjena Dalpama i opioida može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog ovih rizika, istodobno propisivanje sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova poput Dalpam s opioidima treba rezervirati za pacijente kojima alternativne mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju Dalpam istodobno s opioidima, treba koristiti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti također opću preporuku o dozi u odjeljku 4.2). Bolesnike treba pomno pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu, snažno se preporučuje obavijestiti pacijente i njihove negovatelje (ako je primjenjivo) da budu svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Tolerancija

Nakon ponovljene primjene tijekom nekoliko tjedana može se javiti smanjenje djelotvornosti zbog hipnotičkog učinka benzodiazepina.

Ovisnost

Liječenje diazepamom može rezultirati psihičkom ili fizičkom ovisnošću. Rizik se povećava sa dozom i trajanjem liječenja; rizik je veći u bolesnika sa zloupotrebom alkohola ili droga u anamnezi ili u bolesnika koji imaju značajne poremećaje ličnosti. Ključan je redoviti nadzor takvih bolesnika, treba izbjegavati rutinsko propisivanje lijekova te bi liječenje trebalo postupno prekidati.

Simptomi ustezanja

Jednom kad se razvije fizička ovisnost, nagli prekid liječenja rezultirat će simptomima ustezanja. To može uključivati glavobolju, bol u mišićima, ekstremnu anksioznost, napetost, nemir, konfuziju i iritabilnost. U teškim slučajevima mogu se javiti sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, obamrlost i trnci u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlo, zvuk i fizički kontakt, halucinacije ili epileptični napadaji.

Povratna („rebound“) nesanica i anksioznost: prolazni sindrom gdje se simptomi koji su doveli do potrebe za liječenjem javljaju u pojačanom obliku može se javiti nakon prestanka liječenja. Može biti praćen drugim reakcijama koje uključuju promjene raspoloženja, anksioznost ili poremećaje spavanja i nemir. Budući da je rizik od pojave simptoma ustezanja i povratnog učinka veći nakon naglog prestanka liječenja, preporučuje se postupno smanjivati dozu.

Nagli prestanak liječenja diazepamom u bolesnika koji imaju epilepsiju ili drugih bolesnika koji u anamnezi imaju napadaje može rezultirati konvulzijama ili epileptičnim statusom. Konvulzije se mogu javiti i nakon naglog prestanka liječenja u osobama koje imaju zloupotrebu alkohola ili droga u anamnezi. Prestanak liječenja treba biti postupan kako bi se minimizirali rizici od pojave simptoma ustezanja.

Trajanje liječenja

Liječenje treba trajati što je kraće moguće (vidjeti dio 4.2) ovisno o indikaciji. Bolesnika treba ponovo procijeniti nakon perioda ne dužeg od 4 tjedna i redovito nakon toga kako bi se procijenila potreba za

nastavkom liječenja, osobito u slučaju kada bolesnik nema simptoma. Općenito, liječenje ne smije trajati dulje od 8 do 12 tjedana, uključujući i razdoblje postupnog prekida liječenja. Liječenje se ne smije produžiti dulje od toga bez prethodne ponovne procjene situacije.

Bilo bi korisno informirati bolesnika o ograničenoj duljini liječenja i precizno objasniti kako će doza biti progresivno smanjivana. Nadalje, važno je da bolesnik bude svjestan mogućnosti pojave povratnog učinka kako bi se smanjila zabrinutost zbog simptoma koji se mogu javiti tijekom prekidanja terapije. Postoje dokazi da se, u slučaju kratkodjelujućih benzodiazepina, simptomi ustezanja mogu pojaviti pri terapijskim dozama, osobito pri većim dozama.

Kada se primjenjuju dugodjelujući benzodiazepini važno je upozoriti da se ne zamjenjuju s kratkodjelujućim benzodiazepinima jer može doći do pojave simptoma ustezanja.

Amnezija

Anterogradna amnezija može se pojaviti pri primjeni terapijskih doza, iako je to uočeno kod primjene većih doza. Ovo stanje obično se javlja nekoliko sati nakon uzimanja lijeka te bi zbog smanjivanja rizika bolesnik trebao biti siguran da će imati 7-8 sati neprekinutog sna (vidjeti dio 4.8). Amnestički učinak može biti povezan s neprikladnim ponašanjem.

Psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije

Paradoksalne reakcije, kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, obmana, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i ostali poremećaji ponašanja, prijavljeni su kod primjene benzodiazepina. Vjerojatnije je da će se pojaviti u djece i starijih bolesnika te tada treba prekinuti primjenu lijeka.

Posebne skupine bolesnika

Benzodiazepini se ne smiju davati djeci bez prethodne pažljive procjene o potrebi za tim. Liječenje treba trajati što je kraće moguće. Sigurnost i djelotvornost u pedijatrijske populacije mlađe od 6 mjeseci nije ustanovljena.

Starijim i oslabljenim bolesnicima treba dati smanjenu dozu (vidjeti dio 4.2). Zbog miorelaksirajućeg djelovanja postoji rizik od pada, a posljedično i od loma kuka.

Niža doza preporuča se i u bolesnika sa kroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od depresije disanja.

Benzodiazepini nisu indicirani u liječenju bolesnika sa teškom jetrenom insuficijencijom budući da mogu ubrzati encefalopatiju. U bolesnika koji imaju kroničnu bolest jetre dozu će možda trebati smanjiti.

Uobičajeni oprez u liječenju bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega treba razmotriti. Kod zatajenja bubrega, poluvrijeme eliminacije diazepama nije klinički značajno promijenjen te prilagodba doze obično nije potrebna.

Ne preporučuje se primjena benzodiazepina u primarnom liječenju psihičkih bolesti.

Benzodiazepini se ne smiju koristiti kao monoterapija u liječenju depresije ili anksioznosti povezane sa depresijom (može se potaknuti suicidalnost).

Potencijalno suicidalni bolesnici ne smiju imati pristup većim količinama diazepama zbog rizika od predoziranja.

Dalpam sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Pojačan sedativan učinak i depresija respiratornih i kardiovaskularnih funkcija može se javiti u slučaju istodobne primjene diazepama s drugim lijekovima koje djeluju na SŽS, kao što su antipsihotici, anksiolitici/sedativi, antidepresivi, hipnotici, antiepileptici, narkotički analgetici, anestetici za opću anesteziju, sedacijski antihistaminici ili alkohol.

Istovremena primjena diazepama i valproične kiseline povećava rizik od psihoza.

Kombiniranje buprenorfina sa benzodiazepinima može potencirati depresiju disanja središnjeg porijekla (vidjeti dio 4.4).

Opioidi

Istodobna primjena sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova poput Dalpama s opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog dodatnog depresivnog CNS-a. Doziranje i trajanje istodobne primjene trebaju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4).

Teofilin može smanjiti učinak benzodiazepina.

Farmakokinetičke interakcije

Diazepam se uglavnom metabolizira do farmakološki aktivnih metabolita N-desmetildiazepama, temazepama i oksazepama. Oksidativni metabolizam diazepama posredovan je CYP3A4 i CYP2C19 izoenzimima.

In vitro je pokazano da je reakcija hidroksilacije uglavnom posredovana CYP3A izoenzimom, dok je N-demetilacija posredovana CYP3A i CYP2C19. Rezultati ispitivanja in vivo na ljudskim dobrovoljcima potvrdili su rezultate ispitivanja in vitro.

Supstrati CYP3A4 i/ili CYP2C19 mogu potencijalno promijeniti farmakokinetiku diazepama. Lijekovi kao što su atazanavir, cimetidin, ketokonazol, fluvamin, fluoksetin, omeprazol, disulfiram, izoniazid, propranolol i rifampicin inhibiraju CYP3A i CYP2C19 i mogu izazvati pojačanu i produljenu sedaciju.

Cisaprid može rezultirati privremenim povećanjem sedacijskih učinaka oralno primijenjenih benzodiazepina zbog njihove ubrzane apsorpcije.

Ritonavir može povisiti koncentraciju diazepama u plazmi i povećati rizik od sedacija i depresije disanja. Zbog toga će možda biti potrebno prilagoditi dozu kod istodobne primjene.

Diazepam može utjecati na metabolizam fenitoina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u fertilnoj dobi

Žene koje bi željele zatrudnjeti ili misle da su trudne trebaju kontaktirati svog liječnika zbog prekida liječenja.

Trudnoća

Malo je podataka o primjeni diazepama u trudnica.

Ako se, zbog opravdanog medicinskog razloga, diazepam mora primijeniti u zadnjem tromjesečju trudnoće, ili u visokim dozama oko termina poroda, mogu se očekivati učinci na novorođenče, kao što su hipotermija, hipotonija, nepravilnosti srčanog ritma, smetnje sisanja i umjerena depresija disanja, a zbog farmakološkog djelovanja lijeka.

Nadalje, djeca majki koje su kontinuirano uzimale benzodiazepine tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće mogu razviti fizičku ovisnost te postoji i rizik od razvoja simptoma ustezanja u postnatalnom razdoblju.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Diazepam se u trudnoći smije koristiti samo u slučaju strogih indikacija.

Dojenje

Diazepam se izlučuje u majčino mlijeko. Diazepam se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenu plodnost i smanjen broj preživjelih potomaka u štakora kod primjene visokih doza. Ne postoje podaci na ljudima.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Diazepam značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

To je obično posljedica oslabljene mišićne funkcije, tremora, somnolencije, amnezije, smanjene koncentracije i umora (vidjeti dio 4.8).

Učinak se može uočiti odmah nakon započinjanja liječenja i može trajati nekoliko dana nakon prestanka liječenja zbog poluvremena eliminacije diazepamima.

4.8 Nuspojave

Omamljenost, otupjeli osjećaji, smanjena pozornost, konfuzija, umor, glavobolja, omaglica, slabost mišića, ataksija ili dvoslike predominantno se javljaju na početku liječenja, ali obično se povlače kod ponovljene primjene. U starijih bolesnika mogu se javiti stanja zbunjenosti kod primjene viših doza lijeka. Povišen je rizik od pada i s time povezanih lomova u starijih bolesnika kod primjene benzodiazepina. Prijavljeni su slučajevi povećane salivarne i bronhalne sekrecije, naročito u djece.

Amnezija

Primjenom terapijskih doza može se pojaviti anterogradna amnezija, a rizik se povećava uz primjenu većih doza lijeka.

Amnestički učinak može biti povezan s neprikladnim ponašanjem (vidjeti dio 4.4).

Ovisnost

Dugotrajna primjena (čak u terapijskim dozama) može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti: prekid liječenja može imati za posljedicu simptome ustezanja ili povratni („rebound“) učinak (vidjeti dio 4.4). Zabilježeni su slučajevi zlouporabe benzodiazepina.

Učestalost nuspojava poredana je na sljedeći način:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Frekvencija	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Leukopenija.
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	Anafilaksija.
Psihijatrijski poremećaji	Često	Konfuzija.
	Rijetko	Psihijatrijske i paradoksalne reakcije kao što su ekscitacija, nemir, agitacija, iritabilnost, agresivnost, deluzije, bijes, halucinacije,

		psihoze, gubitak pamćenja, noćne more, neprikladno ponašanje i ostali štetni bihevioralni učinci. ¹ Emocionalna osiromašenost, smanjena pozornost i depresija. ²
--	--	---

Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Omamljenost.
	Često	Ataksija, oštećene motoričke funkcije, tremor.
	Manje često	Anterogradna amnezija. ³ Poteškoće u koncentraciji, poremećaji ravnoteže, omaglica, glavobolja, nerazgovjetan govor.
	Rijetko	Nesvjestica, nesanica, disartrija.
Poremećaji oka	Nepoznato	Reverzibilni poremećaji vida: zamućen vid, diplopija, nistagmus.
Srčani poremećaji	Rijetko	Bradikardija, zatajenje srca uključujući infarkt miokarda.
Krvožilni poremećaji	Rijetko	Hipotenzija, sinkopa.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Manje često	Depresija disanja
	Rijetko	Zastoj disanja, povećana bronhalna sekrecija.
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Gastrointestinalni poremećaji (mučnina, povraćanje, konstipacija, dijareja), uključujući pojačanu salivaciju.
	Rijetko	Suhoća usta, povećan apetit.
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	Žutica, promjene u jetrenim enzimima (povećanje ALT, AST, alkalne fosfataze).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Alergijske reakcije na koži (svrbež, eritem, osip).
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Miastenija.
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Retencija urina, inkontinencija.
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Rijetko	Ginekomastija, impotencija, povećan ili smanjen libido.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor, simptomi ustezanja (anksioznost, panika, palpitacije, znojenje, tremor, gastrointestinalni poremećaji, iritabilnost, agresija, poremećena percepcija osjeta, mišićni spazmi, opća malaksalost, gubitak apetita, paranoidne psihoze, delirij i epileptični napadaji). ⁴
Pretrage	Vrlo rijetko	Povećanje transaminaza.

¹ Može se javiti kod primjene benzodiazepina i lijekova sličnih benzodiazepinima. Ove reakcije mogu biti znatno teške. Veća je vjerojatnost da će se javiti u djece i starijih bolesnika. Ukoliko se jave takvi simptomi, treba prekinuti liječenje sa diazepamom (vidjeti dio 4.4).

² Već postojeća depresija može biti demaskirana tijekom primjene benzodiazepina.

³ Može se javiti kod primjene terapijskih doza, a rizik se povećava kod primjene većih doza. Amnestički učinci mogu biti povezani sa neprikladnim ponašanjem (vidjeti dio 4.4).

⁴ Vjerojatnost i stupanj ozbiljnosti simptoma ustezanja ovisi o trajanju liječenja, dozi i stupnju ovisnosti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Kod svakog slučaja predoziranja treba odrediti je li uključeno više lijekova, primjerice u pokušaju samoubojstva. Simptomi predoziranja izraženiji su uz primjenu alkohola ili droga, a što uzrokuje depresiju središnjeg živčanog sustava.

Simptomi

Simptomi blagog predoziranja uključuju omamljenost, konfuzija i letargija. U ozbiljnijim slučajevima simptomi mogu uključivati ataksiju, disartriju, hipotenziju i hipotoniju. Teško predoziranje može dovesti do centralne depresije cirkulacije i disanja (cijanoza, gubitak svijesti koji vodi do prestanka disanja, srčani udar) i kome. Prihvat na intenzivnu jedinicu je nužan. U fazi oporavka od predoziranja prijavljena je teška agitacija.

Liječenje

Nakon predoziranja sa oralnim benzodiazepinima, induciranje povraćanja može se razmotriti (unutar jednog sata) ukoliko je bolesnik pri svijesti, ili se može provesti gastička lavaža uz zaštitu dišnih puteva ukoliko bolesnik nije pri svijesti. Može se dati aktivni ugljen kako bi se smanjila apsorpcija u ranoj fazi intoksikacije. Daljnje liječenje je simptomatsko i suportivno. Posebnu pozornost treba dati respiratornim i kardiovaskularnim funkcijama u jedinici intenzivne njege.

Primjena flumazenila, specifičnog antagonista benzodiazepinskih receptora, može se razmotriti kako bi se u potpunosti ili djelomično poništio sedativan učinak benzodiazepina. Flumazenil se smije dati samo u strogo kontroliranim uvjetima. Zbog kratkog poluvremena eliminacije, simptomi intoksikacije benzodiazepinima mogu se javiti nakon kratkog vremena. Zbog toga je iznimno važno nadzirati kliničko stanje bolesnika. Za neke grupe bolesnika liječenje flumazenilom može biti korisno, naročito što se sprječava potreba za umjetnim disanjem. To se odnosi na bolesnike koji od ranije imaju poteškoće s disanjem ili su u opasnosti od razvitka respiratorne insuficijencije, starije bolesnike i djecu.

Flumazenil je namjenjen kao dodatna terapija, a ne kao zamjena za pravilno liječenje predoziranja benzodiazepinima.

Treba pažljivo nadzirati indukciju simptoma ustezanja i konvulzija, naročito u slučaju bolesnika koji dugotrajno koriste benzodiazepine i mješovite intoksikacije sa lijekovima koji snižavaju prag napadaja (npr. triciklički antidepresivi).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: anksiolitici, derivati benzodiazepina, ATK šifra: N05BA01

Mehanizam djelovanja

Diazepam je agonist koji se specifično veže na benzodiazepinske receptore u mozgu, pojačavajući normalnu transmisiju signalne molekule GABA-e. GABA inhibira transmisiju važne signalne molekule zbog čega se postiže neuronalna inhibicija. Relaksirajući učinak na mišiće postiže se putem spinalnih sinaptičkih refleksa.

Farmakodinamički učinci

Diazepam je anksiolitik koji djeluje smanjujući anksiozne simptome agitacije, nemira i napetosti. Diazepam ima i sedativan učinak te mišićno-relaksirajući učinak.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Diazepam se brzo i u potpunosti apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a vršne plazmatske koncentracije postižu se 30-90 minuta nakon oralne ingestije.

Distribucija

Diazepam i njegovi metaboliti u visokom se postotku vežu za proteine plazme (diazepam 98%). Diazepam i njegovi metaboliti prolaze krvno-moždano i placentarnu barijeru i mogu se također naći u majčinu mlijeku u koncentracijama približnim jednoj desetini onih u majčinoj plazmi (vidjeti dio 4.6). Volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže je 0,8 – 1,0 L/kg. Poluvrijeme distribucije postiže se nakon tri sata.

Biotransformacija

Diazepam se uglavnom metabolizira u farmakološki aktivne metabolite kao N-desmetildiazepam, temazepam i oksazepam.

Eliminacija

Smanjenje koncentracije u plazmi nakon peroralne primjene odvija se u dvije faze, početna brza i opsežna distribucijska faza nakon kojih slijedi produljena završna faza izlučivanja (poluvrijeme eliminacije do 48 sati). Poluvrijeme eliminacije aktivnog metabolita N-desmetildiazepama iznosi do 100 sati. Diazepam i njegovi metaboliti izlučuju se uglavnom urinom, pretežno u konjugiranim oblicima. Klirens diazepama je 20 – 30 mL/min.

Posebne populacije

Poluvrijeme eliminacije može biti produljeno u novorođenčadi, starijih bolesnika te bolesnika s bolešću jetre. Kod zatajenja bubrega poluvrijeme eliminacije diazepama nije klinički značajno promijenjeno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije zabilježeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kukuruzni škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/PVC blisteri i HDPE spremnici s bijelim PE zatvaračima.

Veličine pakiranja:

Al/PVC blisteri

10, 20, 25, 28, 30, 50, 60 i 100 tableta

HDPE spremnik

100, 500 i 1000 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Neogen NV,
Square Marie Curie 50,
1070 Anderlecht,
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dalpam 2 mg tablete: HR-H-203542439
Dalpam 5 mg tablete: HR-H-852013646
Dalpam 10 mg tablete: HR-H-945093839

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

19.01.2017./ 20.05.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.05.2021.