

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2,5 ml roztoku (1 rektální tuba) obsahuje diazepamum 5 mg resp. 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 37,5 mg benzylalkoholu, 2,5 mg kyseliny benzoové (E 210), 122,5 mg natrium-benzoátu (E 211), 19,5 mg sodíku, 12 obj. % alkoholu (až 250 mg) a 1 g propylenglykolu v 2,5 ml rektálního roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Rektální roztok

Čirá bezbarvá až nažloutlá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- status epilepticus;
- akutní klinická intervence při stavech úzkosti, napětí a vzrušenosti;
- premedikace před chirurgickými nebo diagnostickými zákroky a k pooperační medikaci;
- stavy se zvýšením svalového tonu;
- tetanus a febrilní křeče.

Přípravek je určen dospělým a dětem od 6 měsíců.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování je individuální podle věku a tělesné hmotnosti pacienta a podle druhu a závažnosti onemocnění. Rektální aplikace je vhodná ve všech případech, kde i.v. nebo perorální podání je obtížné, nebo není vhodné. K optimální individuální medikaci jsou k dispozici rektální tuby s 5 mg a 10 mg diazepamem.

Léčba status epilepticus

Dospělým zpočátku rektálně 5-10 mg diazepam (max. 1 rektální tuba s 10 mg). Pokud je to nezbytné, lze dávku opakovat po 10 až 15 minutách až do celkové maximální denní dávky 30 mg (tj. 6 rektálních tub po 5 mg, nebo 3 rektální tuby po 10 mg).

Dětem podle věku a tělesné hmotnosti 0,2 až 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, tj. rektálně 5 až 10 mg diazepam (maximální denní dávka je 20 mg). Od 6 měsíců a do 15 kg tělesné hmotnosti 5 mg diazepam, od 15 kg tělesné hmotnosti 10 mg diazepam, pokud je to nutné, lze opakovat (do 10 mg). Maximum účinku nastupuje po 11 až 23 minutách po aplikaci. Léčbu lze opakovat, pokud je třeba, po 2-4 hodinách.

Léčba akutních stavů úzkosti, napětí, vzrušení, dále tetanu a febrilních křečí

Dospělým se podává rektálně 5-10 mg diazepam.

Dětem do 3 let s 10 až 15 kg tělesné hmotnosti rektálně 5 mg diazepam, dětem starším 3 let s více než 15 kg tělesné hmotnosti rektálně 2x 5 mg nebo 1x 10 mg diazepam. Pokud je nezbytně nutno, lze dávku opakovat po 3-4 hodinách, pokud nebyla současně podána jiná sedativní medikace.

Léčba má být co nejkratší. Stav pacienta je třeba pravidelně přehodnocovat a potřeba pokračování léčby má být pravidelně vyhodnocována, zejména v případě, že je pacient bez příznaků.

V některých případech může být nezbytné prodloužení nad rámec maximální doby léčby; v takovém případě prodloužení léčby nemá probíhat bez odborného přehodnocení stavu pacienta.

Premedikace před chirurgickými zákroky v anesteziologii a v chirurgii, při diagnostických vyšetřovacích zákrocích, postoperační medikace

Dospělí: Večer před operací 10-20 mg diazepam, 1 hodinu před podáním narkózy aplikovat rektálně 5-10 mg diazepam. Po operaci 5-10 mg, eventuálně i opakovaně.

Léčba stavů se zvýšeným svalovým tonem (svalová hypertonie)

Dospělým se zpočátku podává 10 až 20 mg diazepam denně jako celková dávka, rozdělená do několika jednotlivých dávek, rektálně v průběhu dne, anebo jako jednotlivá dávka 5-10 mg, aplikovaná rektálně večer. Děti dostávají zpravidla nižší dávky. Při pokračující léčbě, pokud nelze použít perorální aplikaci, se doporučuje 5 až 10 mg diazepam denně (max. 2 rektální tuby po 5 mg) jako celková dávka, rozdělená do 2 jednotlivých dávek.

Zvláštní upozornění pro dávkování

Pediatrická populace

Dospívající s tělesnou hmotností více než 50 kg mohou dostávat dávky stejné jako dospělí.

Starší populace a zvláštní populace

Starším nebo oslabeným pacientům, podobně jako pacientům s organickými mozkovými změnami, poruchami krevního oběhu nebo s dechovou insuficiencí a dále s omezenou jaterní či renální funkcí se podávají nižší dávky: z počátku ne více než 1x denně 5 mg diazepam rektálně. Případně nezbytné zvýšení dávky musí být pozvolné a řídí se podle dosaženého efektu. Jednotlivá rektální dávka nemá překročit 5 mg (1 rektální tuba s 5 mg diazepam). To platí také u pacientů, kteří užívají současně jiné centrálně působící léky.

Přípravek je vhodný především k akutní klinické intervenci, méně již k chronické terapii. Délka podávání přípravku je proto u akutních stavů omezena na jednotlivé podání nebo nejvýše na dobu několika dní.

Pokud se má ukončit dlouhodobá léčba diazepamem (trvajícím déle než 1 týden), má se dávka snižovat postupně. V takovém případě je třeba vzít v úvahu přechodný rozvoj příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8).

Maximální délka léčby je 4 týdny.

Způsob podání

Roztok se aplikuje rektálně. Dětem se podává, pokud možno vleže na břicho nebo na boku, dospělým vleže na boku. Obsah rektální tuby se má vyprázdnit naráz při jedné aplikaci.

1. Roztrhnout ochrannou folii. Otáčivým pohybem sejmout uzávěr.
2. Celou délku aplikátoru tuby zavést do konečníku (u malých dětí jen do cca poloviny délky aplikátoru), přitom držet rektální tubu aplikátorem směrem dolů. Obsah tuby vyprázdnit silným stisknutím palce a ukazováku.
3. Za stálého tlaku prstů tubu vyjmout, aby se zabránilo zpětnému nasání roztoku. Po aplikaci přidržíme pacientovi na chvíli hýždě u sebe.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku, jiné benzodiazepiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Myasthenia gravis
- Akutní otrava alkoholem, hypnotiky nebo analgetiky či psychofarmaky (neuroleptika, antidepressiva a lithium)
- Těžká jaterní insuficience
- Těžká respirační insuficience
- Syndrom spánkové apnoe
- Novorozenci a kojenci do 6 měsíců věku

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Diazepam lze podávat jen se zvláštní opatrností u pacientů s:

- mozečkovou a míšňí ataxií

Zahájení léčby

V úvodu terapie musí ošetřující lékař kontrolovat individuální reakce pacienta na přípravek, aby případně co nejrychleji rozpoznal relativní předávkování v důsledku akumulace. To platí zejména u starších a oslabených pacientů, dětí a dospívajících, stejně jako u pacientů s organickými mozgovými poruchami, oběhovou nebo respirační nedostatečností a poruchou funkce ledvin či jater. Navíc pacienti mají být přesně poučeni o chování v běžných každodenních situacích (zaměstnání).

Upozornění

Zejména u pacientů s poškozením mozku se může vyskytnout deprese dýchání. U pacientů s obstrukcí dýchacích cest se může stav zhoršit. To platí zvláště při kombinovaném podání s jinými centrálně působícími přípravky.

Ne všechny stavy napětí, vzrušení a úzkosti vyžadují medikamentózní terapii. Často jsou projevem somatického nebo psychického onemocnění a lze je lépe ovlivnit adekvátní léčbou základního onemocnění.

Při dlouhodobé terapii se doporučuje monitorování krevního obrazu a jaterních funkcí.

Riziko plynoucí ze souběžného užívání s opioidy

Souběžné používání přípravku Diazepam Desitin rectal tube a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Diazepam Desitin rectal tube současně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich okolí, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Alkohol a centrálně působící léky

Diazepam se nemá používat současně s alkoholem a/nebo léky s tlumivým účinkem na centrální nervový systém. Souběžné užívání může zvýšit účinky diazepamu a případně vést k hluboké sedaci a klinicky významnému kardiovaskulárnímu a/nebo respiračnímu útlumu (viz bod 4.5). Kromě toho se diazepam nesmí podávat osobám s otravou alkoholem (viz bod 4.3) a obecně pacientům s alkoholovou nebo lékovou závislostí v anamnéze se benzodiazepiny musí podávat velmi opatrně.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Benzodiazepiny, jako je diazepam, by se měly dětem a dospívajícím předepisovat pouze po pečlivém zvážení poměru přínosů a rizik. Délka léčby musí být omezena na minimum. Vzhledem k obsahu benzylalkoholu nesmí být přípravek podáván novorozencům, zvláště nedonošeným a nezralým (viz bod 4.3).

Starší pacienti (≥ 65 let)

Starším pacientům se podávají nižší dávky (viz bod 4.2).

U starších pacientů se doporučuje opatrnost vzhledem k riziku pádů, zejména když v noci vstávají.

Pacienti s vysokým rizikem

Benzodiazepiny se nedoporučují k primární léčbě psychóz.

Benzodiazepiny se nemají užívat v monoterapii k léčbě deprese nebo potlačení úzkosti související s depresí. Za určitých okolností mohou být příznaky deprese zvýšené, pokud není základní onemocnění náležitě léčeno antidepresivy (riziko sebevraždy) (viz bod 4.8).

U starších a oslabených pacientů a u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin je zapotřebí opatrnosti a v případě potřeby se jim dávka sníží (viz bod 4.2).

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nesmí být léčeni benzodiazepiny, neboť jsou vystaveni riziku encefalopatie (viz bod 4.3).

Nižší dávka se rovněž doporučuje u pacientů s chronickou respirační insuficiencí vzhledem k riziku respiračního útlumu (viz bod 4.2).

Pacienti v šoku mohou být léčeni přípravkem Diazepam Desitin rectal tube pouze pokud se současně provedou opatření na korekci objemového deficitu.

Tolerance

Po opakovaném používání po dobu několika týdnů se může objevit ztráta účinnosti (tolerance).

Závislost

Používání benzodiazepinů může vést k rozvoji psychické a fyzické závislosti. To platí nejen pro zneužívání velkých dávek, nýbrž také pro dávky z terapeutického rozmezí. Riziko lékové závislosti se zvyšuje s dávkou a délkou léčby. Toto riziko je rovněž zvýšené u pacientů se závislostí na alkoholu, léčivých přípravcích nebo nezákonných drogách v anamnéze.

Pokud se rozvinula fyzická závislost, je náhlé vysazení léčby doprovázeno abstinenci příznaky (viz níže).

Nežádoucí účinky z vysazení/abstinenční příznaky

Mohou se vyskytnout abstinenci příznaky, zejména při ukončování dlouhodobé léčby. Ty se mohou projevat jako poruchy spánku, zvýšené snění, bolest hlavy, myalgie, úzkost, tenze, vnitřní neklid, pocení, třes, změny nálady, zmatenost a podrážděnost. Dále se mohou v závažných případech vyskytnout tyto příznaky: stav zmatenosti, depersonalizace, derealizace, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, necitlivost a parestezie v končetinách, halucinace nebo epileptické záchvaty.

Náhlé přerušování krátkodobé léčby může rovněž vést k dočasným příznakům z vysazení léku (rebound fenomén), kdy se mohou příznaky, které vedly k léčbě znovu objevit ve zvýšené formě. Možné souběžné nežádoucí účinky zahrnují změny nálady, úzkost a agitovanost.

Protože riziko abstinenci příznaků a příznaků z vysazení léku je vyšší po náhlém přerušování terapie, doporučuje se při ukončování léčby dávku postupně snižovat.

Pacient by měl být na začátku léčby informován o omezené délce léčby a mělo by se mu přesně vysvětlit postupné snižování dávky. Rovněž je důležité, aby byl pacient informován o riziku rebound fenoménu, aby se snížila jeho úzkost ohledně těchto příznaků, pokud se během vysazení léčivého přípravku objeví.

Amnézie

Benzodiazepiny mohou způsobit anterográdní amnézii. To znamená, že (obvykle několik hodin) po podání léčivého přípravku může pacient provádět činnosti, na které se později nepamatuje.

Toto riziko se zvyšuje v závislosti na dávce a je možné ho snížit dostatečně dlouhou, nepřerušovanou dobou spánku (7–8 hodin).

Psychiatrické a paradoxní reakce

Po podání benzodiazepinů, zejména u starších pacientů nebo dětí, se mohou vyskytnout psychické nebo paradoxní reakce (viz bod 4.8). V takových případech se má léčba tímto přípravkem přerušit.

Během léčby tímto léčivým přípravkem a po dobu 24 hodin po posledním rektálním podání nesmí pacient řídit vozidlo ani obsluhovat stroje, kterými by mohl ohrozit sebe nebo ostatní. Po ambulantní aplikaci by měl být pacientovi povolen odchod domů teprve za jednu hodinu a pouze s doprovodem (viz bod 4.7).

Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje 12 obj. % ethanolu (alkoholu), tj. až 250 mg na dávku. Je škodlivý pro alkoholiky. Nutno vzít v úvahu u těhotných nebo kojících žen, u dětí a u vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Protože přípravek obsahuje benzylalkohol, nedoporučuje se jeho užívání malým dětem (do 3 let) déle než týden. Velké objemy se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater a u těhotných nebo kojících žen, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Propylenglykol může způsobit podráždění kůže. Kvůli obsahu propylenglykolu je u dětí do 5 let nutná zvláštní opatnost, zejména pokud se tento léčivý přípravek podává současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími propylenglykol nebo alkohol (s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy). U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater se vyžaduje klinické sledování, protože byly hlášeny různé nežádoucí účinky připisované propylenglykolu, jako jsou např. renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin a jaterní dysfunkce.

I když nebylo prokázáno, že propylenglykol způsobuje reprodukční nebo vývojovou toxicitu u zvířat nebo lidí, může se dostat do plodu a byl nalezen v mléce. V důsledku toho má být podávání propylenglykolu těhotným nebo kojícím pacientkám posuzováno individuálně.

Kyselina benzoová a natrium-benzoát mohou způsobit místní podráždění.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 2,5 ml rektálního roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Diazepam je metabolizován převážně na farmakologicky aktivní metabolity N-desmethyl diazepam, 3-hydroxy diazepam (temazepam) a oxazepam. Oxidační metabolismus diazepamu je zprostředkován izoenzymy CYP3A4 a CYP2C19. *In vitro* studie prokázaly, že hydroxylace je zprostředkována převážně izoenzymem CYP3A, zatímco N-demethylace se účastní oba izoenzymy, CYP3A a CYP2C19. Tato pozorování *in vitro* byla potvrzena výsledky ve studiích *in vivo* na probandech.

Souběžně podávané léčivé přípravky s látkami, které jsou rovněž substráty izoenzymu CYP3A a/nebo CYP2C19, proto mohou změnit farmakokinetiku diazepamu.

Účinnost a nežádoucí účinky diazepamu zvyšují:

Znamé inhibitory izoenzymu CYP3A nebo CYP2C19, jako jsou antiulcerózní přípravky (cimetidin, omeprazol), disulfiram, ketokonazol, fluvoxamin, fluoxetin a inhibitory HIV proteázy (amprenavir a ritonavir), mohou vést k prohloubené a dlouhotrvající sedaci nebo respirační depresi.

Erytromycin a izoniazid interferují s metabolismem jaterních mikrozomů a mohou snižovat clearance diazepamů a zesilovat tak jeho účinek.

Bylo zaznamenáno, že heparin snižuje plazmatickou vazbu diazepamů, a tím zvyšuje hladinu volného diazepamů. Klinický význam je však nejasný.

Při podání s alfa-blokátory dochází k zesílení sedativního účinku.

Účinnost diazepamů snižují:

Rifampicin, známý induktor jaterních enzymů, může zvyšovat clearance diazepamů a snižovat tak jeho účinek.

Fenobarbital, fenytoin a theofylin mohou akcelerovat metabolismus diazepamů.

U kuřáků nikotin akceleruje metabolismus diazepamů a urychluje tak jeho vylučování.

Diazepam ovlivňuje následující léčivé přípravky:

Ve vzácných případech může být působením diazepamů potlačen metabolismus fenytoinu, a tím jeho účinek zesilován.

Zvýšený antikoagulační účinek byl zaznamenán u jednotlivých případů při souběžné léčbě diazepamem a warfarinem nebo dikumarolem.

Diazepam může snižovat clearance digoxinu.

Při podání s antihypertenzivy může docházet k zesílení hypotenzního účinku.

Farmakodynamické interakce

Současné podávání diazepamů a následujících léků může vyvolat vzájemnou potenciaci např. sedaci nebo respirační a kardiovaskulární depresi:

- sedativa, hypnotika, opioidní analgetika, anestetika
- antipsychotika (neuroleptika)
- antiepileptika
- anxiolytika
- antihistaminika vč. sedativních antihistaminik
- antidepresiva a lithium

To platí zejména pro současné požívání alkoholických nápojů, při kterém se účinek zesiluje a modifikuje nepředvídatelným způsobem. Proto je třeba se vyhnout konzumaci alkoholu během léčby diazepamem (viz bod 4.4 a 4.9). To má vliv i na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů (viz bod 4.7).

Souběžné podávání buprenorfinu (silné analgetikum) může vést k zástavě dýchání a oběhovému kolapsu.

Současné podávání diazepamů a kyseliny 4-hydroxybutanové (natrium-oxybutyrát) může zesilovat účinek natrium-oxybutyrátu.

Kromě toho současné užívání opioidních analgetik může podporovat psychickou závislost kvůli zvýšení euforigenního účinku.

Opioidy

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich souběžného užívání (viz bod 4.4).

Souběžné podání myorelaxancií může zesílit myorelaxační účinek, zejména u starších pacientů a při vyšších dávkách (riziko pádů!). Při současném podávání baklofenu a tizanidinu dochází k vzrůstu deprese CNS.

Theofylin v malých dávkách ruší sedaci navozenou diazepamem.

Diazepam může inhibovat účinek levodopy.

Vzácně byla u pacientů užívajících současně benzodiazepiny a klozapin hlášena těžká hypotenze, kolaps, respirační deprese a potenciálně fatální respirační zástava s bezvědomím. Při zahájení terapie klozapinem u pacientů užívajících benzodiazepiny je proto nutná zvýšená opatrnost.

Vzhledem k pomalé eliminaci diazepamem se musí očekávat možné interakce i po ukončení léčby diazepamem. U pacientů dlouhodobě léčených jinými léky, např. centrálně působícími antihypertenzivy, beta-blokátory a srdečními glykosidy, nelze typ a rozsah interakcí s jistotou předpovědět. Před podáním diazepamem by měl ošetřující lékař zkontrolovat, zda pacient není dlouhodobě léčen relevantním lékem. Pokud je tomu tak, je zapotřebí zvláštní opatrnosti při použití tohoto léčivého přípravku, zejména na počátku léčby.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Pokud je Diazepam Desitin rectal tube předepsán ženě ve fertilním věku, má být upozorněna, aby v případě, kdy chce otěhotnět nebo se domnívá, že je těhotná, konzultovala vysazení přípravku se svým lékařem.

Těhotenství

V těhotenství smí být diazepam podán jen výjimečně v naléhavých indikacích, v nízkých dávkách a po co nejkratší dobu.

Nejsou k dispozici žádná klinická data týkající se těhotných žen vystavených působení diazepamem.

Zdá se, že u člověka je riziko malformací v důsledku podávání terapeutických dávek benzodiazepinů nepatrné, třebaže několik epidemiologických studií upozornilo na zvýšené riziko rozštěpu patra (viz bod 5.3).

Existují kazuistiky týkající se vrozených abnormalit a mentální retardace prenatálně exponovaných dětí po předávkování a intoxikaci benzodiazepiny (viz bod 5.3).

Podávání diazepamem v dalším průběhu gravidity po delší dobu nebo ve vysokých dávkách může vést u novorozenců postnatálně k návyku až závislosti s projevy abstinčních příznaků (hyperaktivita, iritabilita).

Podání v závěru těhotenství, před nebo v průběhu porodu může u novorozenců vyvolat hypotermii, hypotonii, dechovou insuficienci, lehkou respirační depresi a oslabení sacího reflexu (tzv. floppy infant syndrom). To lze očekávat v důsledku farmakologického účinku léčiva. U novorozenců je nutno dále počítat s možností poruch dýchání, které si mohou vynutit i zavedení řízené ventilace. Ošetřující lékař proto musí vyzvat pacientky, aby v průběhu léčby diazepamem mu ihned oznámily případné těhotenství a v takovém případě musí rozhodnout o dalším průběhu, resp. ukončení léčby diazepamem.

Kojení

Diazepam nemá být podáván ani v průběhu kojení, protože přechází do mateřského mléka. Poměr plazmatická hladina/hladina v mléce zde vykazuje výrazné individuální rozdíly. Diazepam je u novorozenců zřetelně pomaleji metabolizován, než u dětí nebo dospělých. Proto je nutné při nezbytnosti léčby diazepamem kojení přerušit, aby se zabránilo nežádoucím účinkům u kojence.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se fertility. U myši byly pozorovány anomálie hlaviček spermií po podávání po dobu 1-6 týdnů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek může změnit reakční schopnost i při správném dávkování a užívání natolik (např. v důsledku sedace, amnézie, snížené koncentrace a zhoršené svalové funkce), že ovlivní schopnost aktivní účasti v dopravě a při obsluze strojů. Během léčby diazepamem nesmí pacient nejméně 24 hodin po poslední rektální aplikaci řídit motorové vozidlo a obsluhovat mechanismy, kterými by mohl ohrozit sebe a další osoby.

To platí ve zvýšené míře při spolupůsobení alkoholu. V případě nedostatku spánku může být zvýšena pravděpodobnost zhoršení pozornosti. Pokud byl přípravek podán jako premedikace před diagnostickým vyšetřením, měl by pacient odcházet domů jen v doprovodu další osoby. Požití alkoholu při současném podání diazepamu ovlivňuje až 10 hodin po poslední dávce motorické funkce. I při běžné činnosti se tak zvyšuje riziko dopravní nehody a pracovního úrazu.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou obvykle různě závažné - v závislosti na individuální odpovědi pacienta a podávané dávce - a vyskytují se převážně na začátku terapie. Obvykle je možné jejich výskyt snížit nebo jim předejít pečlivou individuální úpravou denní dávky nebo jejím snížením v průběhu terapie.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: agranulocytóza, neutropenie nebo trombocytopenie

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: zvýšení chuti k jídlu

Psychiatrické poruchy

Časté: zmatenost²

Vzácné: depresivní nálada až suicidální tendence, pokles libida

Není známo: halucinace, emoční chudost², poruchy koncentrace, snížená bdělost², zvýšené libido a "paradoxní" reakce (např. excitabilita, tenze, stavy vzrušenosti, úzkost, spánkové poruchy, záchvaty zuřivosti, neklid, podrážděnost, agresivita, nervozita, hostilita, noční můry a živé sny, bludy, psychózy, nevhodné chování a jiné nežádoucí poruchy chování, zmnožené svalové spasmy a křeče)

U pacientů s depresivní poruchou může dojít ke zvýraznění symptomatiky, depresivní stavy však mohou nastat i u pacientů bez depresivní poruchy. Již existující deprese může být demaskována během použití diazepamu (viz bod 4.4).

Bylo hlášeno i zneužívání benzodiazepinů (viz níže - Popis vybraných nežádoucích účinků). Při výskytu halucinací, stejně jako "paradoxních" reakcí a při suicidálních tendencích je nutné přípravek vysadit. Psychiatrické a paradoxní reakce mohou být při použití tohoto přípravku obzvlášť závažné. Výskyt těchto nežádoucích účinků je častější u dětí a starších pacientů (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

Časté: neočekávaně silná sedace, somnolence, pocit omámenosti², pocit závratí², bolest hlavy², ataxie², anterográdní amnézie, která může být spojena s nepřiměřeným chováním

Není známo: nystagmus, tremor

Po večerním podání diazepamu se může projevit efekt přetrvávajícího účinku večerní dávky: poruchy koncentrace a přetrvávající únava, což může ovlivnit reakční pohotovost.

Při vysokém dávkování a delším podávání (což ovšem při této lékové formě přípravku sotva přichází v úvahu) se mohou projevit reverzibilní poruchy řeči, jako nezřetelná a zpomalená řeč (poruchy artikulace), nejistá chůze a poruchy hybnosti, dystonie a extrapyramidové poruchy.

Poruchy oka

Není známo: zrakové poruchy (diplopie², rozmazané vidění a nystagmus), které se mohou vyskytnout při vysokých dávkách a dlouhodobém podávání

Poruchy ucha a labyrintu

Není známo: vertigo

Srdeční poruchy

Vzácné: bradykardie až zástava srdeční činnosti (častěji u starších pacientů)

Není známo: arytmie, srdeční selhání, oběhová deprese

Cévní poruchy

Vzácné: hypotenze (častěji u starších pacientů)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: laryngospasmus, respirační deprese¹, apnoe (častěji u starších pacientů), zástava dechu

Gastrointestinální poruchy

Vzácné: nauzea, zvracení, tlak v epigastriu, zácpa, průjem, suchost v ústech
Není známo: kolikovitě bolesti břicha s průjmy po vícedenním podávání přípravku ve velmi vysokých dávkách (např. při tetanu), zvýšená salivace

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: alergické kožní reakce (např. pruritus, urtika, zrudnutí)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Není známo: svalová slabost²

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: retence moči

Není známo: inkontinence

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Vzácné: poruchy menstruačního cyklu

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: únava², malátnost, prodloužený reakční čas (zpomalené reakce)

Vzácné: bolest na hrudi

Vyšetření

Není známo: zvýšení hladin transamináz a alkalické fosfatázy

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Není známo: zvýšené riziko pádů a zlomenin, zvláště u starších osob, vzhledem k myorelaxačnímu účinku diazepamu (nutná je opatrnost) (viz bod 4.4 a 4.5)

¹ Tlumivý účinek na dýchání může být více evidentní v případě obstrukce dýchacích cest a u pacientů s poškozením mozku. Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu zejména v kombinaci s jinými centrálně působícími přípravky (obzvláště s těmi, které mají tlumivý účinek na dýchání) (viz bod 4.4 a 4.5).

² Tyto projevy se vyskytují zejména na začátku léčby a obvykle vymizí při opakovaném podávání

Popis vybraných nežádoucích účinků

Závislost

Diazepam je potenciálně primárně návykový. Při dlouhodobém nebo opakovaném podávání diazepamem se mohou projevit příznaky rozvoje zvýšené tolerance. Při denním užívání již po několika týdnech vzrůstá nebezpečí rozvoje závislosti, což platí nejen pro zneužívání, resp. užívání vysokých dávek, ale také i pro dávky v normálním terapeutickém rozmezí (viz bod 4.4).

Symptomy z vysazení

Při náhlém vysazení přípravku, zvláště po dlouhodobějším denním užívání, se mohou vyskytnout po cca 2-4 dnech poruchy spánku se zmnoženými sny. Rovněž se mohou znovu zvýraznit pocity strachu, úzkosti, napětí až agitovanosti a vnitřního neklidu. Tyto symptomy se mohou zesilovat, a kromě výskytu třesů a pocení mohou vést až k závažným tělesným a psychickým reakcím, jako jsou záchvaty křečí, symptomatické psychózy a deliria z odnětí látky. Proto je nezbytné léčbu vysazovat pozvolna (postupné snižování dávek). Při léčbě benzodiazepiny je nutné mít na paměti, že se mohou rozvinout abstinenční příznaky, pokud se pacient převede na benzodiazepin s výrazně kratším poločasem eliminace (viz bod 5.2).

Nežádoucí účinky související s pomocnými látkami přípravku Diazepam Desitin rectal tube

Kyselina benzoová a natrium-benzoát mohou způsobit místní podráždění.

Benzylalkohol může způsobit alergické reakce a mírné místní podráždění. Benzylalkohol je u malých dětí (viz bod 4.3) spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“).

Propylenglykol může způsobit podráždění kůže.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Těžká forma předávkování s ohrožením na životě se vyskytuje vzácně, nedojde-li ke kombinaci s jinými léky tlumícími CNS nebo alkoholem.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat respiračním a kardiovaskulárním funkcím na jednotce intenzivní péče.

Příznaky předávkování

Předávkování benzodiazepinů se obvykle manifestuje různými stupni deprese centrálního nervového systému, který je v rozsahu od ospalosti po kóma. Symptomy lehké intoxikace mohou být únava, malátnost, somnolence, zmatenost, křeče, ataxie, hypotonie, dysartrie, hypotenze, svalová slabost a nystagmus. V případech těžší intoxikace může nastat areflexie, apnoe, útlum vitálních funkcí, především dechového centra (dechová a oběhová insuficience, cyanóza, ztráta vědomí, až k zástavě dechu a srdeční akce - nutná intenzivní péče!). Ke kómatu dochází vzácně a úmrtí je velmi vzácné. Dojde-li ke kómatu, trvá zpravidla několik hodin, avšak může být i déletrvajícím a opakovaným, zejména u starších pacientů. Tlumivý

účinek benzodiazepinů na dýchání zhoršuje preexistující respirační poruchy u pacientů s respiračním onemocněním. Ve fázi odeznívání intoxikace může dojít k rychle se stupňujícím stavům neklidu.

Terapie intoxikace

Při léčbě předávkování je třeba mít na paměti, že mohlo být užito více látek.

Kromě kontroly vitálních funkcí, jako je dýchání, tepová frekvence, TK a tělesná teplota jsou všeobecně indikovány i.v. podání tekutin a podpůrná opatření, včetně zajištění resuscitační péče pro případ možné obstrukce dýchacích cest, v závislosti na klinickém obraze. Zejména může být nutná symptomatická léčba účinků na kardiovaskulární a centrální nervový systém. Hypotenzi lze léčit sympatomimetiky. Při dechové insuficienci, která může být rovněž způsobena periferní myorelaxací, je nutno zavést řízené dýchání. Antagonisté morfinu jsou kontraindikováni. Upozornění: Ve vědecké literatuře dosud nebyla předepsána ani hemodialýza, ani peritoneální dialýza. Po předávkování samotným diazepamem je nepravděpodobné, že budou forsírovaná diuréza a dialyzační opatření účinné, vzhledem k vysoké míře vazby diazepamu na proteiny v plazmě a velkému distribučnímu objemu. Flumazenil (antagonista benzodiazepinů) lze doporučit ke zmírnění benzodiazepiny způsobeného centrálního útlumu. Pacienta je nutné pečlivě monitorovat, neboť flumazenil ruší nejen sedativní, ale například i antikonvulzivní a anxiolytický účinek diazepamu. Vzhledem ke krátkému poločasu o délce přibližně 1 hodiny se musí pacienti po vyprchání účinku flumazenilu nepřetržitě monitorovat. Flumazenil je kontraindikován, pokud se souběžně podávají léky, které snižují práh pro vznik záchvatů (např. tricyklická antidepresiva). Další informace o správném podání naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro flumazenil.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anxiolytika, benzodiazepinové deriváty. ATC kód: N05BA01

Diazepam je psychotropní látka ze skupiny 1,4-benzodiazepinů s výrazným tlumivým účinkem na stavy napětí, vzrušení a úzkosti, dále s hypnotickým a sedativním efektem. Kromě toho způsobuje ve vyšších dávkách pokles svalového tonu a má antikonvulzivní účinky.

Diazepam se váže na specifické receptory v CNS, jakož i v periferních orgánech. Benzodiazepinové receptory v CNS jsou v úzké funkční vazbě s receptory GABA-ergního transmitterového systému. Po navázání na benzodiazepinové receptory zesiluje diazepam supresivní účinek GABA-ergního přenosu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry diazepamu jeví velkou interindividuální variabilitu.

Absorpce

Po rektální aplikaci roztoku je diazepam velmi rychle a téměř úplně vstřebán sliznicí konečníku. Nástup účinku při rektální aplikaci roztoku začíná během několika minut a je rychlejší než u čípků (rychlost vzestupu plazmatické hladiny po rektální aplikaci roztoku

odpovídá téměř intravenóznímu podání). Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po aplikaci 10 mg diazepamů v rektálním roztoku (cca 369 ng/ml) po asi 10 až 20 minutách, kdežto u čípků po 30 až 120 minutách (cca 272 ng/ml) - což závisí na galenickém složení.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny u diazepamů dosahuje 95-99 %, u ledvinových a jaterních poruch jsou hodnoty nižší. Distribuční objem se pohybuje (v závislosti na věku) mezi 0,95 až 2 litry na kg tělesné hmotnosti.

Prostupnost do likvoru

Diazepam je lipofilní a prostupuje rychle i se svými aktivními hlavními metabolity do mozkomíšního moku.

Prostupnost placentou

Diazepam a jeho metabolity prostupují placentou a jsou vylučovány do mateřského mléka. Diazepam se kumuluje v organismu fetu a v krvi novorozence může dosáhnout až trojnásobku plazmatické koncentrace matky. U nedonošených novorozenců je eliminace vzhledem k nezralým jaterním a ledvinovým funkcím výrazně prodloužena a může trvat až 10 dní. Pokud je diazepam podán před, nebo v průběhu porodu, nebo pokud byly matce opakovaně aplikovány vysoké dávky, jsou jak u nezralých, tak u donošených novorozenců hodnoty Apgar-testů signifikantně nižší, četnost hyperbilirubinémie signifikantně vzrůstá a rovněž lze pozorovat až do 4 dnů po porodu výraznější edémy a svalovou hypotonii.

Biotransformace

Odbourávání diazepamů probíhá především v játrech systémem P 450 na rovněž farmakologicky aktivní metabolity: N-desmetyldiazepam (nordiazepam), temazepam a oxazepam, které se také objevují v moči jako glukuronoidy.

Eliminace

Jen 20% metabolitů přechází v prvních 72 hodinách do moči. Aktivní metabolity mají následující plazmatické poločasy: N-desmetyldiazepam 30-100 hod., temazepam 10-20 hod., oxazepam 5-15 hod. Po opakované dávce diazepamů převažuje podíl N-desmetyldiazepamů, při velkých interindividuálních rozdílech. Tento hlavní metabolit vykazuje delší konečný poločas než mateřská substance.

Při chronické medikaci diazepamů se eliminace navíc prodlužuje pro kumulaci a zvyšují se terapeuticky relevantní plazmatické koncentrace hlavních metabolitů. Z krevní plazmy je diazepam a jeho hlavní metabolity jen velmi zvolna eliminován. První eliminační fáze má poločas kolem 1 hodiny, pro druhou eliminační fázi se udává (v závislosti na věku a stavu jaterních funkcí) mezi 20 až 100 hodinami. Vylučování probíhá převážně ledvinami, částečně také do žluči. Je proto závislé na věku a na jaterní a ledvinové funkčnosti. U starých osob se eliminace rovněž prodlužuje, a to 2x až 4x. Při snížené funkci ledvin se z tohoto důvodu rovněž eliminace prodlužuje. U pacientů s jaterní poruchou (např. cirhózou) se eliminace prodlužuje dvojnásobně.

Pediatrická populace

Diazepam se u novorozenců metabolizuje a eliminuje zřetelně pomaleji než u dětí a u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Viz bod 4.9

Chronická toxicita

Vyšetření na různých druzích laboratorních zvířat neprokázalo žádné změny, vyvolané podávanou látkou.

Mutagenní a kancerogenní potenciál

Dlouhodobé studie na zvířatech, zkoumající tumorogenní potenciál diazepam, nebyly dosud předloženy. V některých studiích jsou uváděny odkazy na mutagenní potenciál diazepam ve vysokých koncentracích, které ovšem vysoce překračují běžné terapeutické dávkování.

Reprodukční toxicita

U lidí se jeví riziko malformací při podávání terapeutických dávek benzodiazepinů jako nepatrné. Existují však některé epidemiologické studie, poskytující důkazy pro zvýšené riziko výskytu rozštěpových vad. Byly rovněž předloženy zprávy o případech vývojových vad a mentální retardaci u dětí, které byly prenatalně exponovány předávkování a intoxikaci benzodiazepiny (viz bod 4.6).

Výsledky experimentálních studií na zvířatech

U myši vedla prenatální expozice diazepamem k výskytu rozštěpů patra. U křečků se při velmi vysokých prenatálních dávkách diazepam projevily kromě rozštěpů také výhřezy mozku a vývojové malformace končetin. U potkanů a primátů nebyl zjištěn teratogenní účinek. Experimenty na zvířatech však prokazují následné poruchy chování u dlouho exponovaných zvířecích samic. U myši se projevily po 1 až 6týdenním podávání diazepam anomálie hlaviček spermíí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kyselina benzoová (E 210)
benzylalkohol
natrium-benzoát (E 211)
ethanol 96% (V/V)
propylenglykol
čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tuba z LDPE, sáček z PET-AL-PE fólie, papírová krabička

Velikost balení: 5 rektálních tub po 2,5 ml roztoku obsahujících 5 mg diazepamum nebo 5 rektálních tub po 2,5 ml roztoku obsahujících 10 mg diazepamum.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jaeger 214
D 22335 Hamburg, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Diazepam Desitin rectal tube 5 mg: 70/823/92-A/C
Diazepam Desitin rectal tube 10 mg: 70/823/92-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. prosince 1992
Datum posledního prodloužení registrace: 24. června 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 7. 2018