

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİAZEM 10 mg/2ml I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 2 ml'lik ampul;

Etkin madde:

Diazepam10 mg

Yardımcı maddeler:

Propilen glikol828 mg
Etil alkol170,8 mg
Sodyum benzoat96 mg
Benzoik asit3,7 mg
Benzil alkol31,4 mg
Hidroklorik asitpH: 6,2-7
Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Hemen hemen renksiz, açık sarı renkli, karakteristik kokulu, berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonları

Yetişkinler

Diazepam anksiyolitik, antikonvülsan ve merkezi kas gevşetici bir maddedir. Diazepam, şiddetli akut anksiyete veya ajitasyonda anksiyeteyi gidermek, sedasyon sağlamak ve deliryum tremenslere bağlı ajitasyonu yatıştırmak için kullanılır.

Diazepam, akut kas spazmı ve tetanoz tedavisi için kullanılır.

Status epileptikus dahil akut konvülsiyonlar, ayrıca zehirlenmeye bağlı konvülsiyonlar ve febril konvülsiyonlar, endoskopi sırasında, diş hekimliğinde, cerrahide, radyolojide yardımcı olarak kullanılır. Kardiyak kateterizasyon, kardiyoversiyon, ameliyat öncesi kaygıyı gidermek, sedasyon sağlamak, hafif anestezi ve anterograd amnezi sağlamak için kullanılır.

Pediyatrik hastalar

DİAZEM 10 mg/2ml I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul:

- Status epileptikus, zehirlenme sonrası konvülsiyonlarda ve febril konvülsiyonların tedavisinde;

- Tetanoz tedavisinde;
 - Preoperatif medikasyonda veya premedikasyon olarak
- Pediyatrik hastalarda DÍAZEM 10 mg/2ml I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul ile tedavinin uygunluğunun vaka bazında değerlendirilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Genel

DÍAZEM propilen glikol ve etil alkol içermektedir. Parenteral benzodiazepin kullanımını endike olduğunda, özellikle yüksek hacimlerde (tetanoz veya status epileptikus tedavisi için yüksek dozların sürekli infüzyonu) kullanıldığında ve/veya propilen glikol toksisitesi geliştirme riski taşıyan hastalarda kullanıldığında bu durum dikkate alınmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Şiddetli akut anksiyete veya ajitasyon:

4 saatten az olmayan aralıklarla tekrarlanarak 10 mg IV veya IM enjeksiyon yoluyla verilebilir.

Deliryum tremens:

I.M. veya I.V. yoldan 10 ila 20 mg dozlarda uygulanabilir.

Semptomların şiddetine bağlı olarak daha yüksek dozlar verilebilir.

Akut kas spazmı:

4 saatten az olmayan aralıklarla tekrarlanarak 10 mg IV veya IM enjeksiyon yoluyla verilebilir.

Tetanoz:

Başlangıçta I.V. olarak, 1 - 4 saatlik aralıklarla tekrarlanarak vücut ağırlığı dikkate alınarak kilogram başına 0,1 – 0,3 mg dozunda verilmelidir. 24 saatte bir vücut ağırlığı dikkate alınarak kilogram başına 3 – 10 mg dozunda sürekli I.V. infüzyonu da uygulanabilir. Seçilen doz, vakamın ciddiyeti ile ilgili olmalıdır ve aşırı şiddetli vakalarda daha yüksek dozlar kullanılmalıdır.

Status epileptikusta ve zehirlenme nedeniyle konvülsiyonlarda:

10-20 mg I.V. veya I.M. gerektiğinde 30-60 dakika sonra tekrarlanır.

Tıbbi gereklilik halinde, bunu yavaş intravenöz infüzyon takip edebilir (24 saat boyunca maksimum doz vücut ağırlığı dikkate alınarak kilogram başına 3 mg dozunda verilmelidir).

Ameliyat öncesi ilaç veya premedikasyon:

Vücut ağırlığı dikkate alınarak kilogram başına 0,2 mg dozunda verilmelidir. Normal yetişkin dozu 10 - 20 mg'dır, ancak klinik cevaba göre daha yüksek dozlar gerekebilir.

Yaşlı veya zayıf (güçsüz) hastalar:

Doz, normal önerilen dozun yarısını aşmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda DİAZEM dozunun azaltılması gerekebilir. DİAZEM vücut ağırlığı dikkate alınarak kilogram başına günde 0,603 mg (50 mg/kg/gün propilen glikol eşdeğeri) ve üzeri dozlarda uygulandığında, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tıbbi izleme gerektirir (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde diazepamın yarılanma ömründe klinik olarak anlamlı bir değişiklik yoktur ve genellikle doz ayarlaması gerektirmez. DİAZEM vücut ağırlığı dikkate alınarak kilogram başına günde 0,603 mg (50 mg/kg/gün propilen glikol eşdeğeri) ve üzerindeki dozlarda uygulandığında böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tıbbi izleme gerektirir (bkz. Bölüm 4.4).

Kardiyorespiratuvar yetmezlik:

Solunum depresyonu riski nedeniyle kronik solunum yetmezliği olan hastalarda daha düşük bir doz önerilir.

Pediyatrik popülasyon

DİAZEM propilen glikol ve etil alkol içerir (bkz. Bölüm 4.4). Avrupa İlaç Ajansı (EMA), aşağıdaki pediyatrik popülasyonlarda yardımcı madde propilen glikol için günlük maruz kalma limitleri önermiştir:

Popülasyon	EMA tarafından önerilen propilen glikol maruz kalma limiti
Yenidoğan	1 mg/kg/gün propilen glikol (12,07 mikrogram/kg/gün dozunda diazepam uygulamasına eşdeğer)
Bebekler ve küçük çocuklar ≥ 1 ay ve < 5 yaş	50 mg/kg/gün propilen glikol (0,603 mg/kg/gün dozunda diazepam uygulamasına eşdeğer)
5 yaş ve 5 yaşından büyük çocuklar	500 mg/kg/gün propilen glikol (Diazepam'ın 6,03 mg/kg/gün dozunda uygulanmasına eşdeğer)

Aşağıdaki endikasyonlarda pediyatrik hastalar için önerilen dozlarda DİAZEM ile tedavi, ilişkili EMA maruziyet sınırını aşabilecek bir propilen glikol dozuna karşılık gelebilir. Böyle bir durumda, DİAZEM'i kullanma kararı, vaka bazında ve tedavinin potansiyel yararları ve risklerinin dikkatli bir değerlendirmesini takiben verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Status epileptikus, zehirlenmeye bağlı konvülsiyonlar, febril konvülsiyonlar:

İntravenöz enjeksiyon yolu ile:

Pediyatrik popülasyon	Önerilen doz
Yenidoğan	300 – 400 mikrogram / kg, ardından gerekirse 10 dakika sonra 300 – 400 mikrogram / kg. Her enjeksiyon 3 – 5 dakika boyunca verilecektir.
1 ay - 11 yaşı arasındaki çocuklar	300 - 400 mikrogram / kg (doz başına maksimum 10 mg), ardından gerekirse 10 dakika sonra 300 - 400 mikrogram / kg daha enjeksiyon. Her enjeksiyon 3 – 5 dakika boyunca verilecektir.
12 - 17 yaşı arasındaki çocuklar	10 mg, ardından gerekirse 10 dakika sonra 10 mg daha uygulanır. Her enjeksiyon 3 – 5 dakika boyunca verilecektir.

Tetanoz:

İntravenöz enjeksiyon yolu ile:

Vücut ağırlığı dikkate alınarak her 1 - 4 saatte bir kilogram başına 100-300 mikrogram dozunda verilmelidir.

İntravenöz infüzyon yolu ile:

Vücut ağırlığı dikkate alınarak kilogram başına 3 - 10 mg dozunda cevaba göre ayarlanarak, 24 saat içinde verilecektir.

Ameliyat öncesi ilaç veya premedikasyon:

Vücut ağırlığı dikkate alınarak kilogram başına 0,2 mg dozunda verilmelidir. Enjeksiyon yavaş bir şekilde yapılmalıdır (dakikada 0,5 ml).

Uygulama şekli

DİAZEM I.V. enjeksiyon, I.M. enjeksiyon veya I.V. infüzyon yoluyla verilebilir. Diazepamın I.M.enjeksiyonundan emilimi, özellikle gluteal kaslar için değişken olabilir. Bu nedenle I.M.uygulama yolu sadece I.V. uygulama mümkün değilse kullanılmalıdır.

Seyreltme

DİAZEM, diğer ilaçlarla veya I.V. sıvılarıyla karıştırılmamalı ve %0,9'luk sodyum klorür çözeltisi ve %5'lik dekstroz çözeltisi ile hacmen büyük intravenöz infüzyonlarında yavaşça verilmesi dışında normal olarak seyreltilmemelidir.

%0,9'luk sodyum klorür çözeltisi ve %5'lik dekstroz çözeltisi ile yapılan geçimlilik çalışmalarında yaklaşık 0,1 mg/ml konsantrasyonda seyreltilerek elde edilen çözeltilerin oda koşullarında 24 saat boyunca geçimli olduğu gösterilmiştir.

“DİAZEM 10 mg/2 ml I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul” I.V. infüzyon şeklinde uygulamanın gerekli görüldüğü hallerde; en az 200 ml %0,9'luk sodyum klorür infüzyon çözeltisi veya %5'lik dekstroz infüzyon çözeltisi ile karıştırılması ve hemen kullanılması önerilmektedir. I.V. infüzyonu şeklinde uygulanacak çözeltilerin cam şişelerde seyreltilmesi ve uygulanması gerekliliği vardır.

Intravenöz kullanım

ÖNEMLİ: intravenöz uygulama sırasında yan etki olasılığını azaltmak için enjeksiyon yavaş yapılmalıdır (dakikada 1 ml çözelti). Uygulamadan sonra hastanın en az bir saat sırtüstü tutulması tavsiye edilir. Acil durumlar dışında, intravenöz kullanım sırasında her zaman ikinci bir kişi bulunmalı ve resüsitasyon olanakları her zaman mevcut olmalıdır.

İntravenöz enjeksiyon tromboflebit ve venöz tromboz oluşmasına sebep olan lokal reaksiyonlarla ilişkili olabilir. Bu etkilerin olasılığını en aza indirmek için, intravenöz diazepam enjeksiyonları büyük bir antekubital fossa damarına verilmelidir.

Tedavi süresi

Diazepamın potansiyel olumsuz etkilerinin (örneğin, bağımlılık potansiyeli ve ilişkili yoksunluk etkileri, diğer merkezi sinir sistemi depresanları ile etkileşim potansiyeli) yanı sıra yardımcı maddeleri propilen glikol ve etil alkol ile ilişkili advers etkilerin gelişme potansiyelini en aza indirmek için tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Parenteral DİAZEM akut bir klinik ihtiyaç olduğu durumlarda kısa süreli kullanım için tasarlanmıştır. Klinik durum oral kullanım için uygun olduğunda parenteral tedaviden oral tedaviye geçilmelidir.

Tıbbi gözetim

Hastaların enjeksiyon zamanından sonra en az bir saat kadar tıbbi gözetim altında kalmaları önerilir. Onlara her zaman sorumlu bir yetişkinin eşlik etmesi ve 24 saatten fazla araç kullanmamaları veya makina çalıştırmamaları uyarısı verilmelidir.

Uygulanan DİAZEM dozuna bağlı olarak, propilen glikol toksisitesi geliştirme riski taşıyan popülasyonlarda daha fazla tıbbi izleme gerekebilir - böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve pediyatrik hastalarda kullanım için önerilere bakınız (Pozoloji).

Ayrıca bkz. Bölüm 4.4.

4.3. Kontrendikasyonlar

DİAZEM, aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Benzodiazepinlere ve preparatın bileşiminde yer alan maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılığı olan kişilerde (bkz. Bölüm 6.1)
- Fobik veya saplantılı durumlar; kronik psikoz, hiperkinezi (paradoksal reaksiyonlar meydana gelebilir)

- Akut pulmoner yetmezlik, solunum depresyonu, akut veya kronik şiddetli solunum yetmezliği kötüleşebilir.
- Uyku apnesi sendromunda (durum kötüleşebilir).
- Stabil olmayan myastenia gravis de dahil olmak üzere belirgin nöromusküler solunum güçsüzlüğü (durum daha da kötüleşebilir).
- Şiddetli karaciğer yetmezliğinde (diazepamın eliminasyon yarılanma ömrü uzayabilir).
- Akut porfiri
- Hamilelik planlıyorsanız (bkz. Bölüm 4.6).
- Hamilelik (zorlayıcı nedenler olmadıkça (bkz. Bölüm 4.6)

DİAZEM depresyon veya depresyon ile ilişkili anksiyete tedavisinde, intihar riski nedeniyle tek başına kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kas içi uygulama

DİAZEM enjeksiyonunun IM kullanımı serum kreatinin fosfokinaz aktivitesinde bir artışa yol açabilir ve enjeksiyondan 12 ila 24 saat sonra maksimum seviyeye ulaşır. Miyokard enfarktüsünün ayırıcı tanısında bu gerçek dikkate alınmalıdır.

Propilen glikol

DİAZEM propilen glikol (her 1 mL’de 414 mg) ve etil alkol (her 1 mL’de 85,4 mg) içerir – ayrıca bkz. Etil alkol içeriği. Propilen glikolün yüksek dozları veya uzun süreli kullanımı ile hiperosmolalite, laktik asidoz gibi çeşitli yan etkiler bildirilmiştir; böbrek fonksiyon bozukluğu (akut tübüler nekroz), akut böbrek yetmezliği; kardiyotoksisite (aritmi, hipotansiyon); merkezi sinir sistemi bozuklukları (depresyon, koma, nöbetler); solunum depresyonu, dispne; karaciğer disfonksiyonu; hemolitik reaksiyon (intravasküler hemoliz) ve hemoglobinüri; veya multisistem organ disfonksiyonu. Advers olaylar genellikle propilen glikolün kesilmesinin ardından ve daha ciddi vakalarda hemodiyalizin ardından tersine döner.

Popülasyona göre propilen glikol güvenlik eşikleri:

• *Yenidoğanlar*

Yenidoğanlarda, Avrupa İlaç Ajansı tarafından yardımcı madde propilen glikol için 1 mg / kg / gün'lük bir güvenlik eşiği belirlenmiştir (12,07 mikrogram / kg / günlük diazepam dozuna karşılık gelir). Bu eşiğin aşılması, alkol dehidrojenaz için herhangi bir substrat (etil alkol gibi) ile birlikte uygulandığında bu popülasyonda ciddi yan etkilere neden olabilir.

• *Bebekler ve 5 yaşından küçük çocuklar*

Bebeklerde ve 5 yaşından küçük çocuklarda, yardımcı madde propilen glikol için Avrupa İlaç Ajansı tarafından 50 mg/kg/gün'lük bir güvenlik eşiği belirlenmiştir (0,603 mg/kg/gün diazepam dozuna karşılık gelir). Propilen glikolün bu güvenlik eşiğinde veya üzerinde herhangi bir alkol dehidrojenaz substratı (etil alkol gibi) ile birlikte uygulanması bu popülasyonda ters etkilere neden olabilir.

- *5 yaş ve üzeri çocuklar ile yetişkinler*

5 yaş ve üzeri çocuklarda ve yetişkinlerde, Avrupa İlaç Ajansı tarafından yardımcı madde propilen glikol için 500 mg/kg/gün'lük bir güvenlik eşiği belirlenmiştir (6,03 mg/kg/gün diazepam dozuna karşılık gelir).

- *Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalar*

Propilen glikole atfedilebilen böbrek fonksiyon bozukluğu (akut tübüler nekroz), akut böbrek yetmezliği ve karaciğer disfonksiyonu gibi çeşitli yan etkiler bildirilmiştir. Bu nedenle 50 mg / kg / gün propilen glikol (0,603 mg / kg / gün diazepam'a eşdeğer) güvenlik eşiği, karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda EMA tarafından belirlenmiştir.

DİAZEM'i propilen glikol için karşılık gelen EMA maruziyet sınırını aşacak dozlarda kullanma kararı, vaka bazında ve tedavinin potansiyel yararları ve risklerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinin ardından verilmelidir. Tedavinin uygun görülmesi halinde tıbbi izleme gereklidir.

Propilen glikol ve/veya alkol dehidrojenaz için herhangi bir substrat içeren diğer ürünler ve/veya bu yardımcı maddelerin herhangi bir diyet alımı ile DİAZEM tedavisinin ilave etkisi dikkate alınmalıdır.

Etil alkol içeriği

Etil alkol, propilen glikol veya etanol (etil alkol) içeren ilaçlarla birlikte uygulandığında özellikle düşük veya gelişmemiş metabolik kapasiteye sahip küçük çocuklarda etanol birikmesine ve olumsuz etkilere neden olabilir – bkz. Bölüm 4.3 ve Propilen glikol toksisitesi, yukarıda.

70 kg ağırlığındaki bir yetişkine uygulanan bu ilacın 20 mg'lık tek dozu (iki ampul), 4,78 mg/kg etanol maruziyetine neden olur ve bu da kandaki alkol konsantrasyonunda (BAC) yaklaşık 0,83 mg/100 ml'lik bir artışa neden olabilir.

Karşılaştırma için, bir kadeh şarap veya 500 ml bira içen bir yetişkin için BAC'nin yaklaşık 50 mg/100 ml olması muhtemeldir.

DİAZEM, sürekli intravenöz infüzyonla da verilebilir. 70 kg ağırlığındaki yetişkin bir hastada tetanoz tedavisi için önerilen maksimum 10 mg / kg vücut ağırlığı / 24 saat dozunun IV infüzyonu, bu ilacın 700 mg'lık (70 ampul) 24 saatlik bir süre içinde verilmesiyle sonuçlanacaktır. Bu teorik olarak kan alkol konsantrasyonunda (BAC) yaklaşık 28,3 mg/100 ml'lik bir artışa neden olabilen 167 mg/kg etanol maruziyeti ile sonuçlanacaktır. 24 saatlik süre içinde infüzyon şeklinde yavaş uygulama verildiğinde, alkolün etkileri azaltılabilir.

DİAZEM ile diğer etil alkol içeren ürünler ve/veya herhangi bir diyet etanol alımında tedavinin ilave etkisi dikkate alınmalıdır.

Eşzamanlı Opioid kullanımından kaynaklanan risk

Diazepam ve opioidlerin birlikte kullanılması sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüme neden olabilir. Bu riskler nedeniyle, benzodiazepinler gibi sedatif ilaçların veya diazepam gibi ilgili ilaçların opioidlerle birlikte reçete edilmesi, alternatif tedavi seçenekleri mümkün olmayan hastalara ayrılmalıdır. Diazepamın opioidlerle birlikte reçete edilmesine karar verilirse, en düşük etkili doz kullanılmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır (bkz. bölüm 4.2'deki genel doz önerileri).

Hastalar solunum depresyonu ve sedasyon belirtileri ve semptomları açısından yakından takip edilmelidir. Bu bağlamda, hastaları ve bakım verenlerini (varsa) bu semptomların farkında olmaları konusunda bilgilendirmeniz şiddetle tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.5).

Alkol / diğer MSS depresanlarının eşzamanlı kullanımı

Diazepamın alkol ve / veya MSS (merkezi sinir sistemi) depresanları ile birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Bu tür eşzamanlı kullanım, muhtemelen ciddi sedasyon, klinik olarak anlamlı solunum ve / veya kardiyovasküler depresyon dahil olmak üzere diazepamın klinik etkilerini artırma eğilimindedir (bkz. Bölüm 4.5).

Tolerans

Birkaç hafta boyunca tekrar tekrar kullanıldıktan sonra etkinlik kaybı görülebilir. Organik serebral değişiklikleri (özellikle arterioskleroz) veya kardiyovasküler yetmezliği olan hastalarda tolerans sınırları çok geniş olabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.3); dozu bu tür hastalarla uyarlamaya özen gösterilmelidir.

Bağımlılık

Bağımlılık riski (fiziksel veya psikolojik) doz ve tedavi süresi ile artar ve alkol veya ilaç kötüye kullanımını öyküsü olan hastalarda veya belirgin bir kişilik bozukluğu olan hastalarda daha fazladır. Bu nedenle

- bu tür hastaların düzenli olarak izlenmesi esastır
- rutin tekrar kullanımından kaçınılmalıdır
- tedavi kademeli olarak kesilmelidir

Diazepam'ın kötüye kullanıldığı bildirilmiştir.

Geri çekilme semptomları

Tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Fiziksel bağımlılık geliştirse, tedavinin aniden sonlandırılması kesilme semptomları ile sonuçlanır. Bunlar baş ağrısı, kas ağrısı, aşırı kaygı, gerginlik, huzursuzluk, karışıklık ve sinirlilik, uyku bozukluğu, ishal ve ruh hali değişikliklerini içerir. Şiddetli vakalarda şunlar meydana gelebilir: gerçeksizlik veya vücuttan ayrılma hissi, derealizasyon, duyarsızlaşma, karışıklık durumları, ekstremitelerin uyuşması ve karıncalanması, ışığa aşırı duyarlılık, gürültü ve fiziksel temas, halüsinasyonlar veya epileptik nöbetler dahil psikotik belirtiler. Geçmişte alkol veya diğer narkotik

ilaçlara bağımlı olan hastalarda yoksunluk belirtileri daha kötü olacaktır, ancak kısa bir süre için normal terapötik dozlar alan hastalarda tedavinin aniden kesilmesinden sonra ortaya çıkabilir.

Rebound insomnia ve kaygı

Bir benzodiazepin ile tedaviye yol açan semptomların gelişmiş bir şekilde tekrarladığı geçici bir sendrom, tedavinin kesilmesinde ortaya çıkabilir. Ruh hali değişiklikleri, anksiyete veya uyku bozuklukları ve huzursuzluk gibi diğer reaksiyonlara eşlik edebilir. Tedavinin aniden kesilmesinden sonra geri çekilme fenomenleri / rebound fenomenleri daha büyük olduğundan, dozajın kademeli olarak azaltılması önerilir.

Epilepsili hastalarda veya nöbet öyküsü olan diğer hastalarda diazepam tedavisinin aniden kesilmesi konvülsiyonlara veya epileptik duruma neden olabilir. Konvülsiyonlar, alkol veya uyuşturucu bağımlılığı olan kişilerde ani kesilmenin ardından da görülebilir.

Yoksunluk belirtileri riskini en aza indirmek için kesilme aşamalı olmalıdır.

Tedavi süresi

Tedavinin süresi endikasyona bağlı olarak mümkün olduğunca kısa olmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Hastanın 4 haftadan daha uzun olmayan bir süreden sonra ve daha sonra, özellikle hastanın semptomları yoksa, sürekli tedaviye olan ihtiyacı değerlendirmek için düzenli olarak değerlendirilmesi gerekir. Genel olarak tedavi, ilacın azaltılarak kesilme süreci de dahil olmak üzere 8-12 haftadan fazla sürmemelidir. Durumu yeniden değerlendirmeden tedaviyi bu sürelerin ötesinde uzatmak uygun değildir.

Tedaviye başlandığında tedavinin sınırlı bir süre olacağı konusunda hastayı bilgilendirmek ve dozajın aşamalı olarak nasıl azaltılacağını tam olarak açıklamak yararlı olabilir. Ayrıca, hastanın rebound fenomeni olasılığının farkında olması, böylece tıbbi ürün kesilirken ortaya çıkması durumunda bu tür semptomlar üzerinde kaygıyı en aza indirmesi önemlidir. Kısa bir etki süresine sahip benzodiazepinler durumunda, geri çekilme fenomenlerinin, özellikle dozaj yüksek olduğunda, dozaj aralığı içinde ortaya çıkabileceğine dair göstergeler vardır.

Uzun etkili benzodiazepin tedavisinden kısa süreli benzodiazepinlere geçiş yoksunluk belirtilerine neden olabilir. Bu nedenle hastaları bu konuda uyarmak önemlidir.

Amnezi

Benzodiazepinler normal doz aralığında kullanılsa bile anterograd amnezi ortaya çıkabilir, ancak bu özellikle yüksek doz seviyelerinde görülür. Durum genellikle ürünü aldıktan birkaç saat sonra ortaya çıkar ve bu nedenle riski azaltmak için hastalar 7-8 saatlik kesintisiz uyuyabileceklerinden emin olmalıdırlar (ayrıca bkz. Bölüm 4.8). Amnestik etkiler uygunsuz davranışlarla ilişkili olabilir.

Yas / kayıp

Psikolojik uyum benzodiazepinler tarafından inhibe edilebilir.

Psikiyatrik ve 'paradoksal' reaksiyonlar

Huzursuzluk, ajitasyon, sinirlilik, saldırganlık, heyecan, karışıklık, sanrılar, öfke, kabuslar, halüsinasyonlar, psikozlar, uygunsuz davranış ve diğer olumsuz davranışsal etkiler gibi reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

Bu reaksiyonlar çocuklarda ve yaşlılarda daha olasıdır ve kişilik bozukluğu olan hastalara benzodiazepin reçete edilirken çok dikkatli olunmalıdır. Oluşmaları durumunda, tedavi kesilmelidir.

Özel Hasta Grupları

Depresyon hastaları

Diazepam, bu hastalarda intihara yol açabileceğinden, depresyon veya depresyonla ilişkili anksiyeteyi tedavi etmek için tek başına kullanılmamalıdır,

Alkol ve madde bağımlılığı öyküsü olan hastalar ve disülfiram kullanan hastalar

Diazepam, alkol veya uyuşturucu bağımlılığı öyküsü olan hastalarda (istismar / bağımlılık riski) aşırı dikkatle kullanılmalıdır –bkz. Propilen glikol toksisitesi ve Etil alkol içeriği. Diazepam, etil alkol içeriğinden dolayı disülfiram ile birlikte kullanılmamalıdır. Disülfiramın kesilmesinden iki hafta kadar sonra bir reaksiyon meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Fobisi ve / veya kronik psikoza olan hastalar

Diazepam önerilmemektedir (etkinlik ve güvenlik için yetersiz kanıt)

İntihar potansiyeli bulunan hastalar

İntihar potansiyeli bulunan kişiler aşırı doz riski nedeniyle büyük miktarlarda diazepam'a erişmemelidirler.

Psikotik hastalık

Benzodiazepinler, psikotik hastalığın birincil tedavisinde önerilmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Benzodiazepinler, gerekliliği dikkatli bir değerlendirme yapılmadan çocuklara verilmemelidir; tedavi süresi minimumda tutulmalıdır. DİAZEM'in propilen glikol ve etil alkol içeriği nedeniyle, pediyatrik hastalar için önerilen diazepam dozlarında tedavi, ilişkili EMA maruziyet sınırını aşabilecek bir propilen glikol dozuna karşılık gelebilir. Böyle bir durumda, DİAZEM'i kullanma kararı, vaka bazında ve tedavinin potansiyel yararları ve risklerinin dikkatli bir değerlendirmesini takiben verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve Propilen glikol toksisitesi ve Etil alkol içeriği, yukarıda).

Yaşlı ve zayıf hastalar

Yaşlı ve zayıflamış hastalara düşük doz verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Miyorelaksan etkisi nedeniyle yaşlılarda düşme ve sonuç olarak kalça kırığı riski vardır.

Hepatik yetmezlik

Benzodiazepinler şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastaların tedavisi için kullanılmaz, çünkü ensefalopatiyi hızlandırabilirler. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda dozun azaltılması gerekebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tıbbi izleme gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve Propilen glikol toksisitesi).

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların tedavisinde olağan önlemler alınmalıdır. Böbrek yetmezliğinde, diazepamın yarılanma ömrü klinik olarak önemli ölçüde değişmez ve doz ayarlaması genellikle gerekli değildir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tıbbi izleme gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve Propilen glikol toksisitesi, yukarıda).

Kardiyorespiratuvar yetmezlik

Solunum depresyonu riskinden dolayı kronik solunum yetmezliği olan hastalarda daha düşük bir doz önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Diazepam enjeksiyonu, kan basıncındaki düşüşün kardiyovasküler veya serebrovasküler komplikasyonlara yol açabileceği hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

• Sodyum içeriği:

Bu tıbbi ürün 2 ml'de 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilmektedir.

• DİAZEM ampuller propilen glikol içermektedir. Bu nedenle, alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

• Bu tıbbi üründe hacmin % 10,82 si kadar etanol (alkol) vardır; örneğin, her dozda 170,8 mg'a kadar, her dozda 4,32 mL biraya eşdeğer, her dozda 1,8 mL şaraba eşdeğer gibi. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalarda dikkate alınmalıdır.

• DİAZEM, 2 ml'sinde 3,7 mg benzoik asit içermektedir. Bu nedenle, yeni doğmuş bebeklerde sarılık riskini artırabilir.

• DİAZEM 2 ml'sinde 31,4 mg benzil alkol içermektedir. Prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir.

Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve anaflaktoid reaksiyonlara sebebiyet verebilir.

• Bu ürünün pH'sının ayarlanmasında hidroklorik asit kullanılmıştır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yaşlılarda diazepam ile ilaç etkileşimlerinin potansiyel etkilerine özellikle dikkat edilmelidir.

Opioidler

Benzodiazepinler gibi yatıştırıcı ilaçların veya diazepam gibi ilişkili ilaçların opioidlerle birlikte kullanılması, ilave MSS depresan etkisi nedeniyle sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüm riskini arttırır. Eşzamanlı kullanımın dozu ve süresi sınırlı olmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

- Birlikte kullanılması önerilmeyenler:

Alkol

Diazepam alkolle birlikte kullanılmamalıdır (MSS inhibisyonu gelişmiş sakinleştirici etkiler: araç/makine kullanma yeteneğinde bozulma).

Sodyum oksibat:

Eşzamanlı kullanımdan kaçının (sodyum oksibatın gelişmiş etkileri)

HIV-proteaz inhibitörleri:

Eşzamanlı kullanımdan kaçının (uzun süren sedasyon riskinde artış) - Zidovudin için aşağıdakileri inceleyiniz.

- Dikkatli olunması gereken durumlar:

Farmakodinamik etkileşimler

Diazepam diğer merkezi etkili ajanlarla (genel anestezikler ve narkotik analjezikler) özellikle nöroleptikler, anksiyolitikler/yatıştırıcılar, hipnotikler, antidepresanlar, antikonvülzanlar, sedatif antihistaminikler, antipsikotikler gibi diazepamın etkisini artırabilen veya güçlendirebilen bileşiklerle kullanılırsa, bu ajanların farmakolojisi konusunda dikkatli olunmalıdır. Bu tür eşzamanlı kullanım, yatıştırıcı etkileri artırabilir, solunum ve kardiyovasküler fonksiyonların depresyonuna neden olabilir. Narkotik analjeziklerin birlikte kullanımı, öforijenik etkilerin artmasına bağlı olarak psikolojik bağımlılığı artırabilir.

Anti-epileptik ilaçlar

Diazepam ve anti-epileptik ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimler üzerine yapılan farmakokinetik çalışmalar çelişkili sonuçlar doğurmuştur. İlaç seviyelerinin artması da azalması da ve ayrıca herhangi bir değişiklik olmadığı da bildirilmiştir.

Eşzamanlı olarak alınan fenobarbital, ilave bir MSS etkisine neden olabilir. Sedasyon ve solunum depresyonu riskinde artış olabilir. Fenobarbital, CYP3A4'ün bilinen bir indükleyicisidir ve diazepamın hepatik metabolizmasını artırır. Diazepam'ın etkisi azalır.

Tedavinin ilk aşamalarında dozun ayarlanmasında özel dikkat gösterilmelidir.

Yan etkiler, hidantoinler veya barbitüratlarla daha belirgin olabilir.

Diazepamın, sodyum valproat tarafından protein bağlanma yerlerinden uzaklaştırıldığı bildirilmiştir (serum seviyelerinde artış: uyuşukluk riskinde artış).

Narkotik analjezikler

Öforinin artması, psikolojik bağımlılığın artmasına neden olabilir.

Diazepam'in sedatif etkisini artıran diğer ilaçlar

Sisaprid, lofeksidin, nabilone, disülfiram ve kas gevşeticiler-baklofen, tizanidin, suksametonyum ve tubokurarin.

Hepatik enzimi etkileyen bileşikler (özellikle sitokrom P450)

İnhibitörler (örn. simetidin: izoniazid: eritromisin: omeprazol: esomeprazol klirensi azaltır ve benzodiazepinlerin etkisini artırabilir.

Itrakonazol, ketokonazol ve daha az ölçüde flukonazol ve vorikonazol, sitokrom P450 izoenzim CYP3A4'ün güçlü inhibitörleridir ve benzodiazepinlerin plazma seviyelerini artırabilir. Benzodiazepinlerin etkileri eşzamanlı kullanımla artırılabilir ve uzatılabilir. Benzodiazepinin dozunun azaltılması gerekebilir.

Rifampisinler (rifampisin)

Rifampisin, CYP3A4'ün potansiyel bir indükleyicisidir ve hepatik metabolizmayı ve diazepamın klirensini önemli ölçüde artırır. 7 gün boyunca günde 600 mg veya 1,2 g rifampisin uygulanan sağlıklı deneklerle yapılan bir çalışmada, diazepamın klirensi yaklaşık dört kat artmıştır. Rifampisin ile birlikte uygulama, diazepam konsantrasyonlarında önemli ölçüde azalmaya yol açar. Diazepam'ın etkisi azalır. Rifampisin ve diazepamın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Antihipertansifler, vazodilatörler ve diüretikler

ACE inhibitörleri, alfa blokerler, anjiyotensin-II reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri adrenerjik nöron blokerleri, beta blokerler, moksonidin, nitratlar, hidralazin, minoksidil, sodyum nitroprusid ve diüretikler ile artmış hipotansif etki.

Alfa-blokerler veya moksonidin ile artmış yatıştırıcı etki

Dopaminerjikler

Levodopa etkisinin olası antagonizması

Antiviral ajanlar (atazanavir, ritonavir, delavirdin, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)

Antiviral ajanlar diazepamın CYP3A4 metabolik yolağını inhibe edebilir. Sedasyon ve solunum depresyonu riski artar. Bu nedenle, birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

Zidovudin

Diazepam ile zidovudin klirensi artar.

Oral kontraseptifler

Diazepamın oksidatif metabolizmasını inhibe eder. Diazepamın etkisi artar.

Diazepam ve kombine oral kontraseptiflerin birlikte uygulanmasının ara kanamaya neden olduğu bilinmektedir. Bu reaksiyonun mekanizması bilinmemektedir. Ara kanama görülmekle birlikte kontrasepsiyonda başarısızlık bildirilmemiştir.

Teofilin

Teofilinin beyindeki adenosin reseptörlerine rekabetçi bağlanması önerilen bir mekanizmadır. Diazepam'ın farmakodinamik etkilerine karşı örneğin sedasyon ve psikomotor etkilerin azalmasına neden olabilir.

Kafein

Eşzamanlı kullanım, diazepamın yatıştırıcı ve anksiyolitik etkilerinin azalmasına neden olabilir.

Greyfurt suyu

Greyfurt suyu CYP3A4 inhibe eder ve diazepam plazma konsantrasyonu artırarak sedasyon ve amneziyi uzatabilir. Diazepamın C_{maks} değerini 1,5 kat, EAA değerini ise 3,2 kat artırır (diazepamın olası artan etkisi). Bu etkileşim, sağlıklı bireylerde pek bir önem taşımaya da yaşlılarda ya da karaciğer sirozu gibi diğer faktörlerin eş zamanlı kullanımında yan etki riskini artırıp artırmadığı net değildir.

Antipsikotik

Zotepinin plazma konsantrasyonları arttırılabilir. Benzodiazepin ve klozapin alan birkaç hastada ciddi hipotansiyon, kolaps, bilinç kaybı, solunum depresyonu ve potansiyel olarak ölümcül solunum durması bildirilmiştir. Tükürük hipersekresyonu da ayrıca meydana gelmiştir. Diazepam alan hastalarda klozapin tedavisine başlarken dikkatli olunması önerilir. İntramüsküler olanzapin ile parenteral benzodiazepinler verildiğinde hipotansiyon, bradikardi ve solunum depresyonu riski artar.

Farmakokinetik etkileşimler

Diazepam esas olarak farmakolojik olarak aktif metabolitler N-desmetildiazepam, temazepam ve oksazepam'a metabolize olur. Diazepamın oksidatif metabolizmasına CYP3A4 ve CYP2C19 izoenzimleri aracılık eder. Oksazepam ve temazepam ayrıca glukuronik asit ile konjuge edilir. CYP3A4 ve/veya CYP2C19 inhibitörleri diazepam konsantrasyonlarında artışa yol açabilirken; rifampisin, hypericum perforatum ve bazı antiepileptikler gibi enzim indükleyici ilaçlar, diazepamın plazma konsantrasyonlarında önemli ölçüde azalmaya neden olabilir.

Karbamazepin

Karbamazepin, CYP3A4'ün bilinen bir indükleyicisidir ve diazepamın hepatik metabolizmasını artırır. Bu, üç kata kadar plazma klirensi ve daha kısa bir diazepam yarı ömrü ile sonuçlanabilir. Diazepam'ın etkisi azalır.

Fenitoin

Fenitoin, CYP3A4'ün bilinen bir indükleyicisidir ve diazepamın hepatik metabolizmasını artırır. Diazepam'ın etkisi azalır.

Fenitoinin metabolizması, diazepam tarafından öngörülemez bir şekilde arttırılabilir, azaltabilir veya değişmeden kalır. Bu nedenle fenitoinin serum konsantrasyonu azalır veya artar. Diazepam eklendiğinde ya da kesildiğinde fenitoin konsantrasyonları daha yakından izlenmelidir.

Azoller (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol)

CYP3A4 ve/veya CYP2C19 yoluyla metabolik yolunun inhibisyonu nedeniyle benzodiazepinlerin plazma konsantrasyonunun artması.

Flukonazol: İlk gün 400 mg flukonazol ve ikinci gün 200 mg flukonazolün diazepam ile birlikte uygulanması, 5 mg'lık tek bir diazepam oral dozunun EAA'sını 2,5 kat artırır ve yarı ömrünü 31 saatten 73 saate uzatır.

Vorikonazol: Sağlıklı kişilerle yapılan bir çalışma, ilk gün günde iki kez 400 mg ve ikinci gün günde iki kez 200 mg vorikonazolün, 5 mg'lık tek bir oral diazepam dozunun EAA'sını 2,2 kat artırdığını ve yarı ömrünü 31 saatten 61 saate çıkardığını kanıtladı.

Benzodiazepinin istenmeyen etkileri ve toksisite riski artmıştır. Diazepam dozu azaltılmalı veya birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

Fluvoksamin

Fluvoksamin hem CYP3A4 hem de CYP2C19'u inhibe eder, bu da diazepamın oksidatif metabolizmasının inhibisyonuna yol açar. Fluvoksamin ile birlikte uygulama, Fluvoksamin ile birlikte uygulama, diazepamın yarılanma ömrünün artmasına ve plazma konsantrasyonlarının (EAA) yaklaşık %190 artmasına neden olur. Uyuşukluk, azalmış psikomotor performans ve hafıza bozukluğu ortaya çıkabilir. Bunun yerine tercihen oksidatif olmayan bir yolla metabolize olan benzodiazepinler kullanılmalıdır.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin kronik kullanımı, sitokrom P450 izoenzim CYP3A4'ün veya glukuronidasyondan sorumlu enzimlerin indüksiyonu nedeniyle diazepam metabolizmasının artmasına neden olabilir. Diazepam'ın etkileri azalır.

Simetidin

Simetidin, diazepamın hepatik metabolizmasını inhibe ederek klirensini azaltır ve yarı ömrünü uzatır. 2 hafta boyunca günde 4 kez 300 mg simetidin uygulandığı bir çalışmada, diazepamın kombine plazma seviyesi ve aktif metaboliti desmetildiazepamın % 57 oranında arttığı, ancak reaksiyon sürelerinin ve diğer motor ve entelektüel testlerin etkilenmediği bulunmuştur. Diazepamın etkisi ve uyuşukluk riski artar. Diazepam dozunun azaltılması gerekebilir.

Omeprazol

Omeprazol, diazepamın CYP2C19 metabolik yolağını inhibe eder. Omeprazol, diazepamın eliminasyon yarı ömrünü uzatır ve diazepamın plazma konsantrasyonlarını (EAA) yaklaşık % 30-120 arasında artırır. Etki CYP2C19 enzimini ileri derecede metabolize edenlerde görülür, ancak düşük diazepam klirensine sahip yavaş metabolize edenlerde görülmez. Diazepamın etkisi arttığından diazepam dozunun azaltılması gerekebilir.

Esomeprazol

Esomeprazol, diazepamın CYP2C19 metabolik yolunu inhibe eder. Esomeprazol ile birlikte uygulama, yarılanma ömrünün uzamasına ve diazepamın plazma konsantrasyonlarında (EAA)

yaklaşık % 80 artışa neden olur. Diazepam'ın etkisi arttığından diazepam dozunun azaltılması gerekebilir.

Izoniazid

Izoniazid, diazepamın CYP2C19 ve CYP3A4 metabolik yolunu inhibe eder. 3 gün boyunca günde iki kez 90 mg izoniazid ile birlikte uygulama, diazepamın eliminasyon yarı ömrünün uzamasına ve diazepamın plazma konsantrasyonunun (EAA) % 35 oranında artmasına neden olmuştur. Diazepam'ın etkisi artar.

Itrakonazol

CYP3A4 metabolik yolunun inhibisyonu nedeniyle diazepamın plazma konsantrasyonu artar. 4 gün boyunca günde 200 mg itrakonazol verilen sağlıklı denekle yapılan bir çalışmada, 5 mg'lık tek bir oral diazepam dozunun EAA'sını yaklaşık %15 oranında arttırdı, ancak psikomotor performans testlerinde belirlendiği gibi klinik olarak anlamlı bir etkileşim yoktur. Diazepam'ın olasılıkla etkisi artar.

Fluoksetin

Fluoksetin, CYP2C19 yoluyla ve diğer yollarla diazepam metabolizmasını inhibe ederek yüksek plazma konsantrasyonları ve diazepam klirensinin azalması ile sonuçlanır. Diazepamın etkisi artar. Birlikte kullanımda yakından izlenmelidir.

Disülfiram

Diazepamın metabolizmasının azalması, yarılanma ömrünün uzamasına ve diazepamın plazma konsantrasyonunun artmasına neden olur. Diazepamın N-desmetil metabolitlerinin eliminasyonu yavaşlar ve bu da belirgin sedatif etkilere neden olabilir. Sedasyon gibi MSS inhibisyonu riski artar.

Sisaprid

Diazepamın emilimini hızlandırır. Oral olarak uygulanan diazepamın yatıştırıcı etkilerini geçici olarak artırır.

Levodopa

Diazepam ile birlikte kullanılması, az sayıda olgu sunumunda levodopanın etkilerinin azalmasına neden olmuştur.

Ketamin

Benzer oksidatif süreçler nedeniyle diazepam, ketamin metabolizmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eder. Premedikasyon olarak diazepam ile birlikte kullanımı sonucu artan etki ile ketamin yarılanma ömrünün uzamasına neden olur. Sedasyon artar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamileliğin ilk üç ayında kullanımı ile konjenital malformasyon riski artacağından çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı önerilmez ve uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulanması önerilir.

Diazepam, çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadına reçete edilirse, diazepamın kesilmesi veya hamile olduğundan şüphelenilmesi konusunda doktora başvurması konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

İnsan gebeliğinde diazepamın güvenliği ile ilgili veya hayvan çalışmalarından tehlikesiz olduğuna dair kanıt yoktur.

DİAZEM, propilen glikol içerir (bkz. Bölüm 2 ve 4.4). Propilen glikolün hayvanlarda veya insanlarda üreme ile ilişkili veya gelişimsel toksisiteye neden olduğu gösterilmemiş olsa da, fetüse ulaşabilir. DİAZEM, zorunlu bir neden olmadıkça, hamilelik sırasında özellikle ilk ve son trimesterlerde kullanılmamalıdır.

Diazepam eğer çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadına reçete edilirse, hasta hamile kalmayı planlıyorsa veya hamile olduğundan şüpheleniyorsa diazepamın kesilmesi konusunda doktoruyla iletişime geçmesi için uyarılmalıdır.

Retrospektif çalışmaların sonucu, hamileliğin ilk üç ayında diazepam alan annelerde ve bebeklerinde konjenital malformasyon riskinin arttığını göstermektedir.

Gebeliğin sonraki aşamalarında kronik olarak benzodiazepin alan annelerden doğan bebeklerde fiziksel bağımlılık geliştirebilir ve doğum sonrası dönemde yoksunluk belirtileri geliştirme riski olabilir.

Doğum sırasında diazepam kullanımından sonra fetal kalp hızında bir artış meydana gelmiştir. Doğumdan kısa bir süre önce yüksek dozlarda diazepam (genellikle 30 mg'dan fazla) alan annelerden doğan yenidoğanlarda hipoaktivite, hipotoni, hipotermi, apne, beslenme sorunları, hiperbilirübinemi ve kernikterus bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi

Anne sütünde Diazepam tespit edilmiştir. DİAZEM, anne sütünde de bulunan propilen glikol içerir (bkz. Bölüm 2 ve 4.4). DİAZEM'in emziren hastalara uygulanması vaka bazında düşünülmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sıçanlarda, yüksek dozlarda gebelik oranında bir düşüş ve hayatta kalan yavru sayısında azalma olduğunu göstermiştir. İnsanlarda veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sedasyon, amnezi ve kas fonksiyonun bozulması, araç veya makine kullanma yeteneğini olumsuz etkileyebilir. Yetersiz uyku durumunda bozulmuş uyanıklık olasılığı artabilir (ayrıca bkz. bölüm 4.5). Hastalar, tek bir doz uygulaması sonrasında bile merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerin ertesi günde devam edebileceği konusunda uyarılmalıdır.

Bu ilaç bilişsel işlevleri bozabilir ve hastanın güvenli bir şekilde araç kullanma yeteneğini etkileyebilir. Bu ilacı reçete ederken, hastalara aşağıdakiler söylenmelidir:

- İlaç muhtemelen araç kullanma yeteneğinizi etkileyebilir
- İlacın sizi nasıl etkilediğini bilmeden araç kullanmayın

4.8. İstenmeyen etkiler

Uyuşukluk, duygusuzluk, uyanıklığın azalması, konfüzyon, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kas güçsüzlüğü, ataksi veya çift görme ağırlıklı olarak tedavinin başlangıcında ortaya çıkar, ancak genellikle tekrarlanan uygulama ile kaybolur. Yaşlı hastalarda yüksek dozlarda konfüzyon durumları olabilir. Benzodiazepin kullanan yaşlı hastalarda düşme ve ilişkili kırık riski artar.

Özellikle çocuklarda, tükürük ve bronşiyal sekresyon artışı bildirilmiştir.

Amnezi

Anterograd amnezi, terapötik dozajlar kullanılarak ortaya çıkabilir, risk daha yüksek dozajlarda artar. Amnestik etkiler uygunsuz davranışlarla ilişkili olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Bağımlılık

Kronik kullanım (terapötik dozlarda bile) fiziksel ve psikolojik bağımlılığın gelişmesine yol açabilir: tedavinin kesilmesi geri çekme veya rebound etkilerine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Benzodiazepinlerin kötüye kullanıldığı bildirilmiştir.

Advers etkilerin görülme sıklığı aşağıdakilere göre sıralanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Kan diskrazileri

Çok seyrek: Lökopeni, trombositopeni, agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaksi de dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Propilen glikol toksisitesinin bir sonucu olarak metabolik asidoz, anyon açığının artması ve hiperosmolalite gibi metabolik bozukluklar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Konfüzyon

Seyrek: Eksitasyon gibi psikiyatrik ve paradoksal reaksiyonlar, huzursuzluk, ajitasyon, sinirlilik, saldırganlık, sanrı, öfke, halüsinasyonlar, psikozlar, hafıza kaybı, kabuslar, uygunsuz davranışlar ve diğer olumsuz davranışsal etkiler gibi psikiyatrik ve paradoksal reaksiyonlar.^a

Duygusuzluk, azalmış uyanıklık ve depresyon.^b

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uyuşukluk

Yaygın: Ataksi, bozulmuş motor yeteneği, titreme.

Yaygın olmayan: Anterograd amnezi.^c, Konsantrasyon sorunları, denge bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, konuşma bozukluğu

Seyrek: Bilinç kaybı, uykusuzluk, konuşurken dilin dolaşması (disartri)

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Tersinir görme bozuklukları: Bulanık görme diplopi, nistagmus,

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Bradikardi, kalp durması dahil kalp yetmezliği.

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon, senkop. Hipotansiyon insidansı, önerilen uygulama oranını aşmamak suretiyle azaltılabilir. Hastalar sırtüstü pozisyonda prosedür boyunca tutulmalıdır.

Bilinmiyor: İntravenöz diazepam enjeksiyonları lokal reaksiyonlarla ilişkili olabilir ve tromboflebit ve venöz tromboz oluşabilir.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Solunum depresyonu

Seyrek: Solunum durması, artmış bronşiyal sekresyon.

Bilinmiyor: Apne, obstrüktif akciğer hastalığının kötüleşmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Gastrointestinal bozukluklar (bulantı, kusma, kabızlık, ishal), artan tükürük sekresyonu.

Seyrek: Ağız kuruluğu, iştah artışı.

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Sarılık, hepatik parametrelerin değişmesi (ALT, AST, alkalın fosfataz yükselmesi).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonları (-eritem, deri döküntüleri ve kaşıntı)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Myastenia

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: İdrar retansiyonu, inkontinans

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Jinekomasti, iktidarsızlık, libido artışı veya azalması.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, yoksunluk belirtileri (anksiyete, panik, çarpıntı, terleme, titreme, gastrointestinal bozukluklar, sinirlilik, saldırganlık, bozulmuş duyusal algı, kas spazmları, genel halsizlik, iştah kaybı, paranoid psikoz, deliryum, epileptik ataklar, baş ağrısı, kas ağrısı, depresyon, uykusuzluk, huzursuzluk, konfüzyon ve rebound etki oluşumu).^d

Bilinmiyor: Anafilaksi, enjeksiyon bölgesinde ağrı veya tahriş (ayrıca bkz.Vasküler bozukluklar)

Araştırmalar

Çok seyrek: Transaminazların yükselmesi

^a Benzodiazepinler veya benzodiazepin benzeri ajanlar kullanıldığında meydana geldiği bilinir. Bu reaksiyonlar oldukça şiddetli olabilir. Çocuklarda ve yaşlılarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Bu belirtiler ortaya çıkarsa DİAZEM kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

^b Benzodiazepin kullanımı sırasında önceden var olan depresyon belirtilerini ortaya çıkarabilir.

^c Terapötik dozlar kullanılarak ortaya çıkabilir, risk daha yüksek dozlarda artar. Amnestik etkiler uygunsuz davranışlarla ilişkili olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

^dYoksunluk semptomlarının olasılığı ve derecesi, tedavi süresine, bağımlılık derecesine ve doz seviyesine bağlıdır. Şiddetli vakalarda aşağıdaki belirtiler ortaya çıkabilir: derealizasyon, depersonalizasyon, kulak çınlaması, ekstremitelerin uyuşması ve karıncalanması, ışığa aşırı duyarlılık, gürültü ve fiziksel temas, istemsiz hareketler, hiperrefleksi, tremor, bulantı, kusma, ishal, karın krampları, iştah kaybı, ajitasyon, palpıtasyon, taşikardi, panik atak, vertigo, kısa süreli hafıza kaybı, halüsinasyonlar / deliryum, katatoni, hipertermi, konvülsiyonlar Konvülsiyonlar, önceden nöbet bozuklukları olan hastalarda veya antidepresanlar gibi konvulsif eşiği düşüren başka ilaçlar alan hastalarda daha yaygın olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik ve geriyatrik popülasyon:

Benzodiazepinler ile ortaya çıkan paradoksal reaksiyonlar (huzursuzluk, ajitasyon, sinirlilik, istikrarsızlık, agresiflik, öfke, saplantı, kabus, psikoz, halüsinasyon, uygunsuz davranışlar) çocuklar ve yaşlılarda daha olasıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Diazepam doz aşımı belirtileri temel olarak terapötik etkilerin (ataksi, uyuşukluk, dizartri, sedasyon, kas zayıflığı, derin uyku, hipotansiyon, bradikardi, nistagmus) veya paradoksal uyarmanın yoğunlaştırılmasıdır. Çoğu durumda sadece hayati fonksiyonların gözlemlenmesi gerekir.

Aşırı doz aşımına karşı uygun önlemler (ventilasyon, kardiyovasküler destek) gerektiren komaya, arefleksi, kardiyovasküler depresyon ve apneye yol açabilir. Benzodiazepin solunum depresan etkileri, ciddi kronik obstrüktif solunum yolu hastalığı olan hastalarda daha ciddidir. Aşırı dozda şiddetli etkiler arasında rabdomiyoliz ve hipotermi bulunur.

Nadiren, önerilen dozlardan daha yüksek propilen glikol toksisitesi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tedavi:

Açık bir hava yolu ve yeterli havalandırma sağlayın.

Semptomatik hastalarda bilinç düzeyi, solunum hızı, nabız oksimetrisi ve kan basıncı gözlenmelidir. Bilinç düzeyi düşük (GCS <8; AVPU ölçeği P veya U) veya nabız oksimetrisi üzerinde oksijen doygunluğu azalmış hastalarda arteriyel kan gazı analizini göz önüne alın.

Yatağın ayağını kaldırarak ve uygun bir sıvı vererek hipotansiyonu düzeltin. Hipotansiyonun esas olarak azalmış sistemik vasküler dirence bağlı olduğu düşünüldüğünde, noradrenalin veya yüksek doz dopamin (10 - 30 mikrogram / kg / dak) gibi alfa-adrenerjik aktiviteye sahip ilaçlar faydalı olabilir. İnotrop dozu kan basıncına göre titre edilmelidir.

Yukarıdaki önlemlere rağmen şiddetli hipotansiyon devam ederse, santral venöz basınç izlemesi düşünülmelidir.

Destekleyici önlemler hastanın klinik durumuna bağı olarak endikedir.

Benzodiazepinler zayıf diyaliz edilir.

Bir benzodiazepin antagonisti olan flumazenil, bilinç düzeyi düşük olan hastalarda rutin tanı testi olarak önerilmemektedir. Benzodiazepinlere hassas olan çocuklarda veya ventilasyon ihtiyacını önlemek için KOAH hastalarında bazen ventilasyona alternatif olarak kullanılabilir. Benzodiazepin etkisini tamamen tersine çevirmek için zehirlenme durumunda gerekli veya uygun değildir. Flumazenil'in kısa bir yarı ömrü vardır (yaklaşık bir saat) ve bu durumda bir infüzyon gerekebilir. Flumazenil, hastalar özellikle benzodiazepin ve trisiklik antidepresan veya nöbetlere neden olan herhangi bir ilacın birlikte alınmasından sonra birden fazla ilaç aldığıında kontrendikedir. Bunun nedeni, benzodiazepinin ikinci ilacın neden olduğu nöbetleri baskılayabilmesidir; flumazenil tarafından antagonize edilmesi, kontrolü çok zor olan ciddi status epileptikus ortaya çıkarabilir.

Uzun süre benzodiazepin tedavisi gören epileptik hastalarda flumazenil kullanımı önerilmemektedir. Flumazenil hafif bir intrinsik antikonvülzan etki gösterse de, bir benzodiazepin agonistinin koruyucu etkisinin ani baskılanması epileptik hastalarda konvülsiyonlara neden olabilir.

Flumazenil kullanımında kontrendikasyonlar, geniş bir QRS veya büyümüş gözbebeği dahil trisiklik antidepresan alımını düşündüren özellikleri içerir. Postkardiyak arrest hastalarında kullanımı da kontrendikedir.

Nöbet, kafa travması veya kronik benzodiazepin öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Bazen bir solunum cihazı gerekli olabilir, ancak çocuklarda davranışsal değişiklikler olması muhtemel olmakla birlikte, genellikle çok az sorunla karşılaşmaktadır.

Eksitasyon meydana gelirse, barbitüratlar kullanılmamalıdır.

Merkezi etkili ilaçlarla özellikle alkolle alındığında ve destekleyici önlemlerin yokluğunda aşırı dozun etkileri ölümcül olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Benzodiazepin türevleri

ATC kodu: N05BA01

Diazepam, antikonvülzan, yatıştırıcı, kas gevşetici ve amnezik özelliklere sahip bir benzodiazepin sakinleştiricisidir. Endişe ve gerilim durumlarının tedavisinde, yatıştırıcı ve ön-ilaç olarak, tetanozda olduğu gibi kas spazmının kontrolünde ve alkol yoksunluk semptomlarının tedavisinde kullanılır. Ortopedik işlemler endoskopi ve kardiyoversiyon uygulanan hastalarda önemlidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Diazepam büyük bölümü (>%90) oral uygulamanın ardından emilmektedir. Diazepam orta derece yağlı yemeklerle birlikte uygulandığında diazepamın emilim azalmakta veya gecikmektedir.

Dağılım:

Diazepam ve metabolitleri plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır. Ayrıca, kan-beyin ve plasenta bariyerini geçerler. Diazepam ve metabolitleri anne sütünde yaklaşık olarak maternal plazmanın 1:10 konsantrasyonu kadar bulunur. (doğum sonrası 3-9 günlerde). İlacın konsantrasyon zaman eğrisi profilindeki sapma oral uygulama sonrasında bifaziktir.

Biyotransformasyon:

Diazepam, biri desmetildiazepamın uzatılmış bir yarılanma ömrüne sahip olan iki aktif metabolite metabolize edilir. Diazepam bu nedenle uzun etkili bir benzodiazepindir ve tekrarlanan dozlar birikmeye yol açabilir.

Eliminasyon:

Diazepam karaciğerde metabolize olur ve böbrek yoluyla atılır. Bozulmuş karaciğer veya böbrek fonksiyonu diazepamın etki süresini uzatabilir. Yaşlı ve zayıflamış hastaların başlangıçta normal önerilen dozun yarısını almaları önerilir.

Uzun süreli uygulama sırasında, örneğin tetanoz tedavisinde, birikme ve uzun süreli MSS depresyonu olasılığını azaltmak için dozaj genellikle 6-7 gün sonra azaltılmalıdır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Diazem 10 mg/2ml I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul'ün içerdiği etkin madde(ler) olan Diazepam Türkiye ve Dünya'nın çeşitli ülkelerinde yıllardır kullanılmakta olup, hakkındaki tüm bilgiler standart monografların ve vademekum bilgilerinin yer aldığı kitaplarda yer almaktadır. Kullanımları ile görülebilecek olumsuz etkiler ilgili bölümlerde yer almaktadır (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri, 4.8. İstenmeyen etkiler, 4.9. Doz aşımı ve tedavisi).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Propilen glikol
Etil alkol
Sodyum benzoat

Benzoik asit
Benzil alkol
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su (y.m)

6.2. Geçimsizlikler

DİAZEM, diğer ilaçlarla veya I.V. sıvılarıyla karıştırılmamalı ve %0,9'luk sodyum klorür çözeltisi ve %5'lik dekstroz çözeltisi ile hacmen büyük intravenöz infüzyonlarında yavaşça verilmesi dışında normal olarak seyreltilmemelidir.

%0,9'luk sodyum klorür çözeltisi ve %5'lik dekstroz çözeltisi ile yapılan geçimlilik çalışmalarında yaklaşık 0,1 mg/ml konsantrasyonda seyreltilerek elde edilen çözeltilerin oda koşullarında 24 saat boyunca geçimli olduğu gösterilmiştir.

“DİAZEM 10 mg/2 ml I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul” I.V. infüzyon şeklinde uygulamanın gerekli görüldüğü hallerde; en az 200 ml %0,9'luk sodyum klorür infüzyon çözeltisi veya %5'lik dekstroz infüzyon çözeltisi ile karıştırılması ve hemen kullanılması önerilmektedir. I.V. infüzyonu şeklinde uygulanacak çözeltilerin cam şişelerde seyreltilmesi ve uygulanması gerekliliği vardır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I camdan (dayanma gücü yüksek borosilikat cam) yapılmış, halkalı 2 ml'lik amber renkli ampuller

Her bir karton kutu; 10 ve 100 adet 2 ml'lik ampul içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece - İstanbul

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

113/27

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.11.1972

Ruhsat yenileme tarihi: 03.10.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ