– **HAMAPHARMA**/LEAF/ Diazepam (340 x155mm)
– S 18.10.2017/T7.11.2017/T22.11.2017/T6.1.2018/F8.1.2018/T20.4.2019

Diazepam Hama Pharma (Tablets) (2,5,10mg)

COMPOSITION:
Each tablet of Diazepam Hama Pharma contains: 2, 5, 10 mg Diazepam.
Excipients: Anhydrous lactose, Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose, Yellow iron oxide, Red iron oxide.

CLINICAL PHARMACOLOGY: Diazepam is a benzodiazepine that exerts anxiolytic, sedative, muscle-relaxant, anticonvulsant and amnestic effects. Most of these effects are thought to result from a facilitation of the action of gamma aminobutyric acid (GABA), an inhibitory neurotransmitter in the central nervous system.

PHARMACOKINETICS:

Absorption: After oral administration > 90% of diazepam is absorbed and the average time to achieve peak plasma concentrations is 1–1.5 hours. Absorption is delayed and decreased when administered with a moderate fat meal. There is also an increase in the average time to achieve peak concentrations to about 2.5 hours in the presence of food as compared with 1.25 hours when fasting.

Distribution: Diazepam and its metabolites are highly bound to plasma proteins (diazepam 98%). Diazepam and its metabolites cross the blood-brain and placental barriers and are also found in breast milk in concentrations approximately one tenth of those in maternal plasma (days 3 to 9 post-partum). In young healthy males, the volume of distribution at steady-state is 0.8 to 1.0 L / kg. The initial distribution phase has a half-life of approximately 1 hour, although it may range up to > 3 hours.

Metabolism: Diazepam is N-demethylated by CYP3A4 and 2C19 to the active metabolite N-desmethyldiazepam, and is hydroxylated by CYP3A4 to the active metabolite temazepam. N-desmethyldiazepam and temazepam are both further metabolized to oxazepam. Temazepam and oxazepam are largely eliminated by glucuronidation.

Elimination: Half-life up to 48 hours: The terminal elimination half-life of the active metabolite N-desmethyldiazepam is up to 100 hours. Diazepam and its metabolites are excreted mainly in the urine, predominantly as their glucuronide conjugates. The clearance of diazepam is 20 to 30 mL/min in young adults. Diazepam accumulates upon multiple dosing and there is some evidence that the terminal elimination half-life is slightly prolonged.

Pharmacokinetics in Special Populations:

Children: In children 3 - 8 years old the mean half-life of diazepam has been reported to be 18 hours.

Newborns: In full term infants, elimination half-lives around 30 hours have been reported, with a longer average half-life of 54 hours reported in premature infants of 28 - 34 weeks gestational age and 8 - 81 days post-partum. In both premature and full term infants the active metabolite desmethyldiazepam shows evidence of continued accumulation compared to children. Longer half-lives in infants may be due to incomplete maturation of metabolic pathways.

Geriatric: Elimination half-life increases by approximately 1 hour for each year of age beginning with a half-life of 20 hours at 20 years of age. This appears to be due to an increase in volume of distribution with age and a decrease in clearance.

Hepatic Insufficiency: In mild and moderate cirrhosis, average half-life is increased. There is also an increase in volume of distribution, and average clearance decreases by almost half. Mean half-life is also prolonged with hepatic fibrosis to 90 hours, with chronic active hepatitis to 60 hours, and with acute viral hepatitis to 74 hours. In chronic active hepatitis, clearance is decreased by almost half.

INDICATIONS:
- Diazepam is indicated for the management of anxiety - disorders or for the short-term relief of the symptoms of anxiety. Anxiety or tension associated with the stress of everyday life usually.
- Diazepam is indicated for the management of anxiety disorders or for the short-term relief of the symptoms of anxiety. Anxiety or tension associated with the stress of everyday life usually.
- Management of anxiety disorders or for the short-term relief of the symptoms of anxiety. Anxiety or tension associated with the stress of everyday life usually does not require treatment with an anxiolytic.
- In acute alcohol withdrawal, Diazepam may be useful in the symptomatic relief of acute agitation, tremor, impending or acute delirium tremens and hallucinosis.
- Diazepam is a useful adjunct for the relief of skeletal muscle spasm due to reflex spasm to local pathology (such as inflammation of the muscles or joints, or secondary to trauma), spasticity caused by upper motor neuron disorders (such as cerebral palsy and paraplegia), athetosis, and stiff-man syndrome.
- Oral Diazepam may be used adjunctively in convulsive disorders, although it has not proved useful as the sole therapy.

The effectiveness of Diazepam in long-term use, that is, more than 4 months, has not been assessed by systematic clinical studies. The physician should periodically reassess the usefulness of the drug for the individual patient.

CONTRAINDICATIONS: Diazepam is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to diazepam, and, because of lack of sufficient clinical experience, in pediatric patients under 6 months of age. Diazepam is also contraindicated in patients with myasthenia gravis, severe respiratory insufficiency, severe hepatic insufficiency, and sleep apnea syndrome. It may be used in patients with open-angle glaucoma who are receiving appropriate therapy, but is contraindicated in acute narrow-angle glaucoma.

WARNINGS: Diazepam is not recommended in the treatment of psychotic patients and should not be employed instead of appropriate treatment. Since Diazepam has a central nervous system depressant effect, patients should be advised against the simultaneous ingestion of alcohol and other CNS-depressant drugs during Diazepam therapy.

As with other agents that have anticonvulsant activity, when Diazepam is used as an adjunct in treating convulsive disorders, the possibility of an increase in the frequency and/or severity of grand mal seizures may require an increase in the dosage of standard anticonvulsant medication. Abrupt withdrawal of Diazepam in such cases may also be associated with a temporary increase in the frequency and/or severity of seizures.

Pregnancy: Category D.
In general, the use of diazepam in women of childbearing potential, and more specifically during known pregnancy, should be considered only when the clinical situation warrants the risk to the fetus. Patients should also be advised that if they become pregnant during therapy or intend to become pregnant they should communicate with their physician about the desirability of discontinuing the drug.

Labor and Delivery: Special care must be taken when Diazepam is used during labor and delivery, as high single doses may produce irregularities in the fetal heart rate and hypotonia, poor sucking, hypothermia, and moderate respiratory depression in the neonates.

Nursing Mothers: Diazepam passes into breast milk. Breastfeeding is therefore not recommended in patients receiving Diazepam.

PRECAUTIONS: If Diazepam is to be combined with other psychotropic agents or anticonvulsant drugs, careful consideration should be given to the pharmacology of the agents to be employed – particularly with known compounds that may potentiate the action of diazepam, such as phenothiazines, narcotics, barbiturates, MAO inhibitors and other antidepressants. The usual precautions are indicated for severely depressed patients or those in whom there is any evidence of latent depression or anxiety associated with depression, particularly the recognition that suicidal tendencies may be present and protective measures may be necessary.

Psychiatric and paradoxical reactions are known to occur when using benzodiazepines. Should this occur, use of the drug should be discontinued. These reactions are more likely to occur in children and the elderly.

A lower dose is recommended for patients with chronic respiratory insufficiency, due to the risk of respiratory depression. Benzodiazepines should be used with extreme caution in patients with a history of alcohol or drug abuse. In debilitated patients, it is recommended that the dosage be limited to the smallest effective amount to preclude the development of ataxia or oversedation (2 mg to 2.5 mg) once or twice daily, initially, to be increased gradually as needed and tolerated.

Some loss of response to the effects of benzodiazepines may develop after repeated use of Diazepam for a prolonged time.

Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 6 months have not been established.

Geriatric Use: In elderly patients, it is recommended that the dosage be limited to the smallest effective amount to preclude the development of ataxia or oversedation (2 mg to 2.5 mg) once or twice daily, initially to be increased gradually as needed and tolerated. Extensive accumulation of diazepam and its major metabolite, desmethyldiazepam, has been noted following chronic administration of diazepam in healthy elderly male subjects. Metabolites of this drug are known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

Hepatic Insufficiency: Decreases in clearance and protein binding, and increases in volume of distribution and half-life have been reported in patients with cirrhosis. In such patients, a 2- to 5- fold increase in mean half-life has been reported. Increases in half-life have also been reported in hepatic fibrosis and in both acute and chronic hepatitis. Benzodiazepines are commonly implicated in hepatic encephalopathy.

Information for Patients: To assure the safe and effective use of benzodiazepines, patients should be informed that, since benzodiazepines may produce psychological and physical dependence, it is advisable that they consult with their physician before either increasing the dose or abruptly discontinuing this drug. The risk of dependence increases with duration of treatment; it is also greater in patients with a history of alcohol or drug abuse.

Patients should be advised against the simultaneous ingestion of alcohol and other CNS-depressant drugs during Diazepam therapy. As is true of most CNS-acting drugs, patients receiving Diazepam should be cautioned against engaging in hazardous occupations requiring complete mental alertness, such as operating machinery or driving a motor vehicle.

Drug Interactions:

Centrally Acting Agents: If Diazepam is to be combined with other centrally acting agents careful consideration should be given to the pharmacology of the agents employed particularly with compounds that may potentiate or be potentiated by the action of Diazepam, such as phenothiazines, antipsychotics, anxiolytics/sedatives, hypnotics, anticonvulsants, narcotic analgesics, anesthetics, sedative antihistamines, narcotics, barbiturates, MAO inhibitors and other antidepressants.

Alcohol: Concomitant use with alcohol is not recommended due to enhancement of the sedative effect.

Antacids: Diazepam peak concentrations are 30% lower when antacids are administered concurrently.

Compounds Which Inhibit Certain Hepatic Enzymes: There is a potentially relevant interaction between diazepam and compounds which inhibit certain hepatic enzymes (particularly cytochrome P450 3A4 and 2C19). At present, this reaction is known to occur with cimetidine, ketoconazole, fluvoxamine, fluoxetine, and omeprazole.

Phenytoin: There have also been reports that the metabolic elimination of phenytoin is decreased by diazepam.

ADVERSE REACTIONS: Side effects most commonly reported were drowsiness, fatigue, muscle weakness, and ataxia. The following have also been reported:

Central Nervous System: Confusion, depression, headache, slurred speech, tremor, vertigo, dysarthria.

Gastrointestinal System: Constipation, nausea, gastrointestinal disturbances

Special Senses: Blurred vision, diplopia, dizziness

Cardiovascular System: Hypotension

Psychiatric and Paradoxical Reactions: Stimulation, restlessness, acute hyperexcited states, anxiety, agitation, aggressiveness, irritability, rage, hallucinations, psychoses, delusions, increased muscle spasticity, insomnia, sleep disturbances, and nightmares. Inappropriate behavior and other adverse behavioral effects have been reported when using benzodiazepines. Should these occur, use of the drug should be discontinued. They are more likely to occur in children and in the elderly.

Urogenital System: incontinence, changes in libido, urinary retention:

Skin: Skin reactions

Laboratories: elevated transaminases and alkaline phosphatase.

Other: changes in salivation, including dry mouth, hypersalivation.

DRUG ABUSE AND DEPENDENCE: Chronic use (even at therapeutic doses) may lead to the development of physical dependence: discontinuation of the therapy may result in withdrawal or rebound phenomena.

OVERDOSAGE: Overdose of benzodiazepines is usually manifested by central nervous system depression ranging from drowsiness to coma. In mild cases, symptoms include drowsiness, confusion, and lethargy. In more serious cases, symptoms may include ataxia, diminished reflexes, hypotonia, hypotension, respiratory depression, coma (rarely). Overdose of benzodiazepines in combination with other CNS depressants (including alcohol) may be fatal and should be closely monitored.

Management of overdosage: Following overdose with oral benzodiazepines, general supportive measures should be employed including the monitoring of respiration, pulse, and blood pressure. Vomiting should be induced (within 1 hour) if the patient is conscious. Gastric lavage should be undertaken with the airway protected if the patient is unconscious. Intravenous fluids should be administered. If there is no advantage in emptying the stomach, activated charcoal should be given to reduce absorption. Special attention should be paid to respiratory and cardiac function in intensive care. General supportive measures should be employed, along with intravenous fluids, and an adequate airway maintained.

Flumazenil, a specific benzodiazepine-receptor antagonist, is indicated for the complete or partial reversal of the sedative effects of benzodiazepines and may be used in situations when an overdose with a benzodiazepine is known or suspected.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Dosage should be individualized for maximum beneficial effect. While the usual daily dosages given below will meet the needs of most patients, there will be some who may require higher doses. In such cases dosage should be increased cautiously to avoid adverse effects.

ADULTS	USUAL DAILY DOSE
Management of Anxiety Disorders and Relief of Symptoms of Anxiety.	Depending upon severity of symptoms 2 mg to 10 mg, 2 to 4 times daily
Symptomatic Relief in Acute Alcohol Withdrawal.	10 mg, 3 or 4 times during the first 24 hours, reducing to 5 mg, 3 or 4 times daily as needed
Adjunctively for Relief of Skeletal Muscle Spasm.	2 mg to 10 mg, 3 or 4 times daily
Adjunctively in Convulsive Disorders.	2 mg to 10 mg, 2 to 4 times daily
Geriatric Patients, or in the presence of debilitating disease.	2 mg to 2.5 mg, 1 or 2 times daily initially; increase gradually as needed and tolerated
PEDIATRIC PATIENTS	
Because of varied responses to CNS-acting drugs, initiate therapy with lowest dose and increase as required. Not for use in pediatric patients under 6 months.	1 mg to 2.5 mg, 3 or 4 times daily initially; increase gradually as needed and tolerated

PACKING: A box of 3 blisters, each contains 10 tablets.

STORGAE CONDITIONS: "Store at room temperature, between 20° - 25° C, away from light"

"***Keep out of reach of children***"

TPP180089 **THIS IS A MEDICAMENT**

- A medicament is a product but unlike any other products.
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Manufactured by:
Hama PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941
Fax: +963 33 8673943

HAMA PHARMA

ديازيبام حماة فارما

(أقراص)

(ديازيبام ٢، ٥، ١٠ ملغ)

التركيب الكيميائي:

يحوي كل قرص من ديازيبام حماة فارما: ٢ أو ٥ أو ١٠ ملغ ديازيبام.

السواغات: لاكتوز لامائي، ستيرات المغنزيوم، ميكروكريستالين سللوز، أكسيد الحديد الأصفر، أكسيد الحديد الأحمر.

السريريات: ديازيبام هو بنزوديازيبين يستخدم كمزيل القلق، مرخّن، مرخي عضلي، مضاد اختلاج، مفقد للذاكرة. يعتقد أن معظم هذه الآثار ناتجة عن تسهيل عمل حمض غاما أمينوبوتيريك أسيد (GABA)، وهو ناقل عصبي مثبط للجهاز العصبي المركزي.

الحركية الدوائية:

الامتصاص: بعد إعطاء الديازيبام فمويا يمتص ٩٠٪ منه، متوسط الزمن اللازم للوصول إلى قمة التراكيز في البلازما ١ – ١.٥ ساعة. يتأخر معدل الامتصاص كما يتناقص عندما يعطى مع وجبة معتدلة بالدهون. كما أن هناك أيضا زيادة في متوسط الزمن لتحقيق الوصول إلى قمة التراكيز بحوالي ٢.٥ ساعة في ظل وجود الطعام بالمقارنة مع ١.٢٥ ساعة للصائم.

التوزع: يرتبط الديازيبام ومستقلباته ببروتينات البلازما (ديازيبام ٩٨٪). يعبر الديازيبام ومستقلباته الحاجز الدماغي الدموي والحاجز المشيمي، كما يتواجد أيضا في حليب الثدي بتراكيز تساوي حوالي عشر الموجودة في بلازما الأمهات (٣–٩ أيام بعد الولادة). يساوي حجم التوزيع في الحالة المستقرة عند الشباب الذكور الأصحاء ٠.٨ – ١ ل/كغ. يملك طور التوزع الأولي نصف عمر يبلغ حوالي ١ ساعة، على الرغم من أنه قد يتجاوز ٣ ساعات.

الاستقلاب: يؤدي نزع زمرة المتيل المرتبطة بذرة الآزوت في ديازيبام من قبل CYP3A4 و2C19 إلى المستقلب الفعال N-desmethyldiazepam، كما يتم تحويله إلى المستقلب الفعال التيمازيبام من قبل CYP3A4 عن طريق هدركسلته. يستقلب N-desmethyldiazepam والتيمازيبام إلى أوكسازيبام. يتم طرح التيمازيبام وأوكسازيبام إلى حد كبير بشكل غلوكورونيدات.

الإطراح: يصل عمر نصفه إلى ٤٨ ساعة. يصل نصف العمر النهائي للمستقلب الفعال N-desmethyldiazepam إلى ١٠٠ ساعة. يفرز الديازيبام ومستقلباته بشكل رئيسي في البول على هيئة مقترنات غلوكورونيدية. تبلغ تصفية الديازيبام ٢٠–٣٠ مل / دقيقة عند البالغين الشباب. يتراكم ديازيبام أثناء إعطائه على جرعات متعددة وهناك بعض الأدلة على أن نصف عمر الطرح الأخير يزداد قليلاً.

الحركية الدوائية – حالات خاصة:

الأطفال: متوسط عمر نصف الديازيبام عند الأطفال ٣–٨ سنوات ١٨ ساعة.

الأطفال حديثي الولادة: عمر نصف الإطراح عند الرضع الناضجين حوالي ٣٠ ساعة، مع متوسط نصف عمر أطول بساوي ٥٤ ساعة عند الأطفال الخدج من عمر ٢٨–٣٤ أسبوعاً أثناء الحمل أو بعد الولادة بـ ٨–٨١ أيام. هناك دلائل على استمرار تراكم المستقلب الفعال المنزوع المتيل عند الأطفال الخدج والرضع الكاملين بالمقارنة مع الأطفال. قد يعود ازدياد نصف العمر عند الأطفال الرضع إلى نقص في نضج طرق الاستقلاب.

المسنون: يزداد نصف عمر الطرح بما يقارب ١ ساعة لكل سنة من العمر بدءاً بنصف عمر يساوي ٣٠ ساعة من أجل ٢٠ سنة من العمر. يبدو أن هذا يؤدي إلى زيادة في حجم التوزع مع التقدم في السن وانخفاض في التصفية.

القصور الكبدي: يزداد عمر النصف في حالات التشمع الخفيف إلى المعتدل. هناك أيضاً زيادة في حجم التوزع. يتناقص معدل التصفية بمقدار النصف تقريباً. يزداد متوسط نصف العمر أيضا.

عند ممن يعانون من التليف الكبدي إلى ٩٠ ساعة، أو عند من يعانون من التهاب الكبد المزمن النشط إلى ٦٠ ساعة، أو من التهاب الكبد الفيروسي الحاد إلى ٧٤ ساعة. في التهاب الكبد المزمن النشط، ينخفض معدل التصفية بمقدار النصف تقريباً.

الاستطبابات:

- علاج اضطرابات القلق أو التخفيف على المدى القصير من أعراض القلق. لايتطلب عادةً القلق أو التوتر المرتبط بضغوط الحياة اليومية العلاج بمزيلات القلق.
- انسحاب الكحول الحاد، قد يكون من المفيد استخدام ديازيبام في تخفيف أعراض الهياج الحاد، الرعاش، الهذيان الارتعاشي الحاد أو على وشك الحدوث ولهلوسة.
- علاج مساعد للتخفيف من تشنج العضلات الهيكلية الذي يعود إلى التشنج المنعكس عن وجود مرض موضعي (مثل التهاب العضلات أو المفاصل، أو التالية لرض)، التشنج الناجم عن اضطرابات الخلايا العصبية الحركية العليا (مثل الشلل الدماغي والشلل النصفي السفلي) ، الكنع، متلازمة الرجل المتيبس.
- يمكن استخدامه فموياً كعلاج مساعد للأمراض الاختلاجية، على الرغم من أنه لم يثبت فائدة كعلاج وحيد.

لم يتم التثبت من فعالية استخدام الديازيبام على المدى الطويل لأكثر من ٤ أشهر من طريق دراسات جهازية سريرية. ينبغي على الطبيب إجراء تقييم دوري لفائدة هذا الدواء لكل مريض على حدة.

مضادات الاستطباب: لايستخدم ديازيبام عند المرضى الذين يعانون من فرط التحسس للديازيبام، كما لا يستخدم عند الأطفال المرضى دون ٦ أشهر من العمر بسبب نقص التجارب السريرية، كما لا يستخدم أيضاً عند المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوبيل، قصور تنفسي شديد، قصور كبدي شديد، متلازمة توقف التنفس أثناء النوم. يمكن استخدام ديازيبام عند المرضى الذين يعانون من الزرق مفتوح الزاوية الذين يتلقون العلاج المناسب، إلا أنه لايستخدم في علاج الزرق ضيق الزاوية الحاد.

تحذيرات: لاينصح باستخدام ديازيبام في علاج مرضى الذهان، كما لا ينبغي أن يستخدم بدلاً من العلاج المناسب.

بما أن للديازيبام تأثير محمد على الجملة العصبية المركزية، ينبغي نصح المرضى بعدم تناول الكحول وغيره من الأدوية المخمدة للجملة العصبية المركزية CNS بشكل متواقت خلال فترة العلاج بالديازيبام.

كما هو الحال مع غيره من الأدوية التي تمتلك نشاطا مضادا للاختلاج، قد يكون هناك احتمال في إمكانية ازدياد وتيرة و / أو شدة نوبات الصرع الكبيرعند استخدام ديازيبام كعامل مساعد في علاج الاضطرابات الاختلاجية، مما يتطلب زيادة في جرعة مضاد الاختلاج المعياري. الانسحاب المفاجئ للديازيبام في مثل هذه الحالات قد يكون مرتبطاً أيضاً بزيادة مؤقتة في وتيرة و / أو شدة النوبات.

الحمل: الفئة D

بشكل عام، يمكن استخدام الديازيبام عند النساء في سن الإنجاب المحتمل، وبشكل أكثر تحديداً خلال فترة الحمل، فقط عندما تبرّر الحالة السريرية الخطر المحتمل على الجنين. كما ينبغي أيضاً نصح المرضى في حال الحمل أثناء العلاج أو النية بالحمل بالتواصل مع الطبيب حول الرغبة في التوقف عن الدواء.

المخاض والولادة: يجب توخي الحذر خاصة عند استخدام ديازيبام أثناء المخاض والولادة، حيث أن جرعة واحدة عالية قد تؤدي إلى عدم انتظام معدل ضربات القلب عند الجنين ونقص التوتر، سوء في الرضاعة، انخفاض حرارة الجسم، تثبيط تنفسي معتدل عند حديثي الولادة.

الارضاع: يعبر ديازيبام إلى حليب الثدي. ولذلك لاينصح بالرضاعة الطبيعية في المرضى الذين يتلقون ديازيبام.

احتياطات: في حال استعمال ديازيبام جنبا إلى جنب مع الأدوية النفسية أو غيرها من الأدوية المضادة للاختلاج، ينبغي النظر بعناية إلى التأثير الدوائي لاستخدام مثل هذه الأدوية – خاصة مع المركبات المعروفة أنها قد تحفز عمل الديازيبام، مثل الفينوثيازين، والمخدرات، الباربيتورات، مثبطات مونو أمين أوكسيداز ومضادات الاكتئاب الأخرى.

يشار إلى اتباع الاحتياطات المعتادة عند مرضى الاكتئاب الشديد أو ممن كان هناك لديهم أي دليل على اكتئاب كامن أو قلق مرتبط بالاكتئاب، خاصة بأن الميول الانتحارية قد تكون موجودة كما قد تكون هناك حاجة إلى اتباع تدابير وقائية.

من المعروف أن ردود الفعل النفسية والتناقضية قد تحدث عند استخدام البنزوديازيبينات . و في حال حدوث هذا الأمر، ينبغي التوقف عن تناول الدواء.ومن المرجح أن يحدث هذا الأمر عند الأطفال و كبار السن.

يوصى بإعطاء جرعة أقل للمرضى الذين يعانون من قصور تنفسي مزمن، نظراً لخطر تثبيط الجهاز التنفسي.

ينبغي استخدام البنزوديازيبينات بحذر شديد عند المرضى الذين لديهم تاريخ سوء استخدام الكحول أو الدواء.

من المستحسن عند المرضى الضعاف، أن تقتصر الجرعة على أقل جرعة فعالة لمنع تطور رنح أو تركين مفرط (٢ ملغ إلى ٢.٥ ملغ) مرة واحدة أو مرتين يومياً، في البداية، حيث يتم زيادتها تدريجياً بحسب الحاجة والتحمل .

قد يتطور نقص في الاستجابة لتأثير البنزوديازيبينات بعد الاستخدام المتكرر من ديازيبام لفترة طويلة من الوقت.

الاستخدام عند الأطفال: لم تثبت سلامة وفعالية المستحضر عند الأطفال المرضى الذين تقل أعمارهم عن ٦ أشهر.

الاستخدام عند المسنين: من المستحسن عند المرضى المسنين، أن تقتصر الجرعة على أقل مقدار فعال للحيولة دون حدوث رنح أو فرط التهدئة (٢ ملغ إلى ٢.٥ ملغ) مرة واحدة أو مرتين يومياً، بشكل مبدئي ويتم زيادتها تدريجياً حسب الحاجة والتحمل. وقد لوحظ تراكم شديد للديازيبام ومستقلبه الرئيسي desmethyldiazepam بعد إعطائه بشكل مزمن لدى الذكور المسنين الأصحاء. ومن المعروف أن مستقلبات هذا الدواء تطرح بشكل كبير عن طريق الكلى، وإن خطر حدوث تأثيرات سامة قد تكون أكبر في المرضى الذين يعانون من اعتلال في وظائف الكلى. وبما أن المرضى المسنين هم أكثر عرضة لاعتلال وظائف الكلى، ينبغي توخي الحذر عند اختيار الجرعة، ومن المستحسن مراقبة وظائف الكلى.

القصور الكبدي: تم الإبلاغ عن نقصان في التصفية والارتباط مع البروتين وعن زيادة في حجم التوزع ونصف العمر عند المرضى الذين يعانون من تشمع الكبد. في مثل هؤلاء المرضى، وقد تم الإبلاغ عن زيادة بـ ٢ إلى ٥ أضعاف في متوسط نصف العمر، كما تم الإبلاغ عن زيادات في نصف العمر عند مرضى التليف الكبدي والتهاب الكبد الوبائي الحاد والمزمن.

البنزوديازيبينات متورطة بإحداث اعتلال دماغي كبدي بشكل شائع.

معلومات للمرضى:

بما أن البنزوديازيبينات قد تؤدي إلى الاعتماد النفسي والجسدي، وبالتالي لضمان الاستخدام الآمن والفعال للبنزوديازيبينات، يجب إعلام المرضى بأنه من المستحسن استشارة الطبيب قبل إما زيادة الجرعة أو التوقف الفجائي عن هذا الدواء. تزداد مخاطر الاعتماد بازدياد مدة العلاج. كما أنها تزداد أيضا عند المرضى الذين لديهم تاريخ سوء استخدام الكحول أو اعتماد على الدواء.

ينبغي نصح المرضى بعدم التناول المتزامن للكحول وغيره من الأدوية المثبطة للجهاز العصبي المركزي خلال فترة العلاج بديازيبام. كما هو الحال في معظم الأدوية التي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي، يحذر المرضى الذين يتلقون ديازيبام من الانخراط في المهن الخطرة التي تتطلب اليقظة العقلية الكاملة، مثل تشغيل الآلات أو قيادة السيارات.

التداخلات الدوائية:

الأدوية المركزية: في حال تناول ديازيبام جنباً إلى جنب مع الأدوية الفعالة مركزياً ينبغي النظر بعناية في التأثير الدوائي لتلك المركبات خاصة تلك التي يمكنها تحفيز أو أن تزيدمن تأثير الديازيبام، مثل الفينوثيازين، مضادات الذهان، مزيلات القلق / المركنات، المنومات، مضادات الاختلاج، المسكنات المخدرة، مواد التخدير، مضادات الهيستامين المركنة، مخدرات، باربيتيورات، مثبطاتMAOومضادات الاكتئاب الأخرى.

الكحول: لاينصح بتناول ديازيبام مع الكحول نظراً لتعزيز التأثير المركن.

مضادات الحموضة: تتناقص التراكيز الأعظمية للديازيبام بنحو ٣٠٪ عند إعطائه بشكل متزامن مع مضادات الحموضة.

المركبات التي تثبط بعض الأنزيمات الكبدية: هناك تأثيرات قد تكون ذات صلة بين الديازيبام والمركبات التي تثبط بعض أنزيمات الكبد (خاصة السيتوكروم P450 3A4 و2C19)، في الوقت الحاضر، من المعروف أن هذا التفاعل يمكن أن يحدث مع السيميتيدين، الكيتوكونازول، الفلوفوكسامين، الفلوكستين، وأومبيرازول.

الفينيتوئين: كانت هناك أيضاً تقارير تفيد إلى انخفاض الطرح الاستقلابي للفينيتوئين بتأثير الديازيبام.

التأثيرات الجانبية: التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي: نعاس، تعب، ضعف العضلات، رنح، كما تم الإبلاغ أيضاً عن:

الجهاز العصبي المركزي: تخليط، اكتئاب، صداع، صعوبة بالكلام، رعاش، دوار، عسر تلفظ.

الجهاز الهضمي: إمساك، غثيان، اضطرابات معدية معوية.

الحواس الخاصة: تغيم الرؤية، شفع، دوخة.

الجهاز القلبي الوعائي: انخفاض ضغط الدم.

التأثيرات النفسية وردود الفعل التناقضية: تحفيز، عدم ارتياح، حالات فرط إثارة حادة، قلق، هياج، عدوانية، هيجية، غضب، هلوسة، ذهان، أوهام، زيادة تشنج العضلات، أرق، اضطرابات في النوم، كوابيس. كما قد تم الإبلاغ عن سلوك غير اللائق وآثار سلوكية ضارة أخرى عند استخدام البنزوديازيبينات. في حال حدوث ذلك، يجب التوقف عن استخدام الدواء. هذه التأثيرات أكثر احتمالاً أن تحدث عند الأطفال وكبار السن.

الجهاز البولي التناسلي سلس البول، تغيرات في (الكرع) الرغبة الجنسية، احتباس البول.

الجلد: ردود فعل جلدية.

المختبرات: ارتفاع الترانسامينياز والفوسفاتاز القلوية

الأخرى: تغيرات في اللعاب، بما في ذلك جفاف الفم، واللعاب.

سوء الاستخدام والاعتماد على الدواء: قد يؤدي الاستخدام المزمن (حتى في الجرعات العلاجية) إلى تطوير اعتماد فيزيائي: قد يؤدي التوقف عن العلاج إلى ظواهر الانسحاب أو معاودة الأعراض.

فرط الجرعة: عادة ما تؤدي الجرعة الزائدة من البنزوديازيبينات إلى تثبيط الجهاز العصبي المركزي يتراوح من النعاس إلى غيبوبة. تشتمل الأعراض في الحالات الخفيفة على: النعاس، تخليط، خمول. في الحالات الأكثر خطورة، قد تشمل الأعراض على رنح، تضاؤل ردود الفعل، نقص التوتر، انخفاض ضغط الدم، تثبيط الجهاز التنفسي، غيبوبة (نادراً). الجرعة الزائدة من البنزوديازيبينات مع مثبطات الجملة العصبية المركزية الأخرى (بما في ذلك الكحول) قد تكون قاتلة ويجب أن تتم مراقبتها عن كثب.

علاج الجرعة الزائدة: بعد جرعة زائدة مع البنزوديازيبينات عن طريق الفم، بشكل عام ينبغي استخدام تدابير داعمة عامة بما في ذلك مراقبة التنفس والنبض وضغط الدم، كما يجب تحريض القيء (في حدود ١ ساعة) إذا كان المريض واعيا. ينبغي إجراء غسل المعدة مع حماية مجرى الهواء إذا كان المريض فاقدا للوعي. ينبغي إعطاء السوائل عن طريق الوريد. إذا لم يكن هناك أي ميزة في إفراغ المعدة، ينبغي إعطاء الفحم الفعال لتقليل الامتصاص، كما ينبغي إيلاء اهتمام خاص لوظيفة الجهاز التنفسي والقلب في العناية المركزة. بشكل عام ينبغي استخدام تدابير داعمة، جنبا إلى جنب مع السوائل الوريدية، والحفاظ على مجرى هواء كاف.

فلومازينيل وهو حاصر لمستقبلات البنزوديازيبين، يؤدي لعكس كامل أو جزئي للآثار مهدئة الناتجة عن البنزوديازيبينات، ويمكن استخدامه في حالات فرط الجرعة من البنزوديازيبين.

الجرعة وطريقة الاستعمال: يجب أن تكون الجرعة فردية للحصول على أقصى قدر من التأثير المفيد، في حين أن الجرعات اليومية المعتادة في الجدول التالي تلبي احتياجات معظم المرضى، قد يحتاج بعض المرضى إلى جرعات أكبر. في مثل هذه الحالات ينبغي زيادة الجرعة بحذر لتجنب الآثار الجانبية.

البالغون	الجرعة اليومية الاعتيادية
معالجة اضطرابات القلق وتخفيف أعراض القلق.	حسب شدة الأعراض ٢ملغ إلى ١٠ ملغ، ٢ إلى ٤ مرات يومياً.
تخفيف أعراض سحب الكحول الحاد.	١٠ملغ، ٣ إلى ٤ مرات يومياً خلال أول ٢٤ ساعة، ثم تخفض إلى ٥ ملغ، ٣ إلى ٤ مرات يومياً، حسب الحاجة.
معالجة مشاركة لتخفيف تشنج العضلات الهيكلية.	٢ملغ إلى ١٠ ملغ، ٣ إلى ٤ مرات يومياً.
معالجة مشاركة للاضطرابات الاختلاجية	٢ملغ إلى ١٠ ملغ، ٢ إلى ٤ مرات يومياً.
المرضى المسنين أو في حال وجود مرض موهن.	الجرعة البدئية: ٢ملغ إلى ٢.٥ملغ، إلى ٢ مرة يومياً، تزداد تدريجياً حسب الحاجة والتحمل.
المرضى الأطفال	
بسبب حدوث استجابات متفاوتة لأدوية الجهاز العصبي المركزي، يجب بدء العلاج بأقل جرعة مع الزيادة حسب المطلوب. لايستخدم في الأطفال المرضى دون سن ٦ أشهر.	الجرعة البدئية: ١ ملغ إلى ٢.٥ملغ، ٣ إلى ٤ مرات يومياً، تزداد تدريجياً حسب الحاجة والتحمل.

التعبئة: علبة من الكرتون تحوي بليستر عدد (٣)، كل بليستر يحوي ١٠ أقراص.

شروط الحفظ: "يحفظ في درجة حرارة الغرفة، بين ٢٠° – ٢٥°م، بعيداً عن الضوء"

"يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال"

إن هـذا دواء	TPP180089
– الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات. – الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر. – اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك، فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره. – لاتقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك. – لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.	

لاتترك الأدوية أبداً في متناول أيدي الأطفال

(مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)

إنتاج:
حماة فارما حماة – سورية
هاتف: ٠٠٩٦٣ ٣٣ ٨٦٧٣٩٤١+ فاكس: ٠٠٩٦٣ ٣٣ ٨٦٧٣٩٤٢+ HAMA PHARMA