

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Apaurin 10 mg/2 ml otopina za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2 ml otopine za injekciju/infuziju (1 staklena ampula) sadrži 10 mg diazepama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

- etanol: 170,75 mg/2 ml
- benzilni alkohol: 31,4 mg/2 ml
- propilenglikol: 828 mg/2 ml
- benzoatna kiselina: 4,4 mg/2 ml
- natrijev benzoat: 97,6 mg/2 ml
- natrij: 15,593 mg/2 ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Otopina za injekciju/infuziju je bistra, žućkasta ili zelenkasto-žućkasta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Diazepam otopina za injekciju/infuziju koristi se u slučajevima koji zahtijevaju brzi učinak:

- u liječenju akutne anksioznosti i agitiranosti,
- u kontroli epileptičkog statusa, epileptičkih napadaja i febrilnih konvulzija,
- za ublažavanje spazma mišića (uključujući one koji nastaju u sklopu tetanusa),
- kao sedativ kod manjih kirurških i stomatoloških zahvata (premedikacija).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje mora biti individualno.

##### Odrasli

*Akutna anksioznost i akutni mišićni spazmi*

Doza do 10 mg može se dati intravenski ili intramuskularno. Po potrebi doza se može ponoviti nakon 4 sata.

##### *Tetanus*

0,1 mg do 0,3 mg na kg tjelesne mase, polako intravenski u razmacima od 1 do 4 sata ili 3 do 10 mg na kg tjelesne mase u kontinuiranoj intravenskoj infuziji tijekom 24 sata.

##### *Epileptički status ili epileptički napadaj*

0,15 mg do 0,25 mg na kg tjelesne mase intravenski (uobičajeno 10 – 20 mg). Po potrebi, doza se može ponoviti nakon 30 do 60 minuta. Kad napadaj bude pod kontrolom, ponovna pojava konvulzija može se spriječiti pomoću kontinuirane infuzije (najveća je doza 3 mg na kg tjelesne mase tijekom 24 sata).

### Premedikacija

0,1 mg do 0,2 mg po kg tjelesne mase polagano intravenski (uobičajeno 10 – 20 mg), prilagođeno potrebama bolesnika.

### Stariji bolesnici

Stariji ili iscrpljeni bolesnici trebaju primiti najviše pola uobičajene doze.

Usljed miorelaksirajućeg učinka u starijih osoba postoji povećan rizik od padova te posljedičnog prijeloma vrata bedrene kosti.

### Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre treba primjenjivati manje doze.

Benzodiazepini nisu indicirani za primjenu u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre jer mogu ubrzati nastanak encefalopatije.

### Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Potrebno je pridržavati se uobičajenih mjera opreza u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom.

U bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije poluvrijeme eliminacije diazepama ostaje nepromijenjeno pa nije potrebna prilagodba doze.

### Bolesnici s kroničnom respiratornom insuficijencijom

Preporučuje se primjena manjih doza u bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom uslijed rizika pojave depresije disanja.

### Pedijatrijska populacija

*Epileptički status, afebrilne ili febrilne konvulzije*

0,2 do 0,3 mg po kg tjelesne mase (ili 1 mg po godini starosti) daje se intravenskom injekcijom. Ako je potrebno, doza se može ponoviti nakon 30 do 60 minuta.

### Novorođenčad i dojenčad

Ne preporučuje se primjena u novorođenčadi jer doza nije utvrđena. Osim toga, Apaurin otopina za injekciju/infuziju sadrži benzilni alkohol, čiju primjenu treba izbjegavati u ovoj dobnoj skupini. Budući da sigurnost i djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 mjeseci nije utvrđena, diazepam se u ovoj dobnoj skupini smije primjenjivati samo uz krajnji oprez i samo onda kada alternativne terapije nisu dostupne.

### Način primjene

**Kako bi se smanjila vjerojatnost štetnih učinaka tijekom intravenske primjene, injekciju treba dati polako (1 ml otopine u minuti). Savjetuje se da bolesnik leži barem jedan sat nakon primjene. Osim u hitnim slučajevima, za vrijeme intravenske primjene uvijek mora biti prisutna druga osoba te uvijek moraju biti dostupna sredstva i oprema za kardiopulmonalnu resuscitaciju.**

Bolesnici obavezno moraju ostati pod medicinskim nadzorom sve do isteka barem jednog sata od primjene injekcije. Prilikom otpusta na kućnu njegu uvijek ih treba pratiti pouzdana odrasla osoba, uz upozorenje da ne upravljaju vozilima i ne rukuju strojevima tijekom 24 sata.

Primjena intravenske injekcije može biti povezana s lokalnim reakcijama i tromboflebitisom, te pojavom tromboze. Kako bi se vjerojatnost za takve učinke svela na minimum, intravenske injekcije diazepama treba dati u veliku venu *fossae antecubitalis*.

Kada je potrebna kontinuirana intravenska infuzija, savjetuje se Apaurin otopinu za injekciju/infuziju od 2 ml pomiješati s najmanje 200 ml infuzijske otopine kao što je otopina natrijevog klorida ili glukoze, te tako pripravljenu otopinu odmah upotrijebiti. Postoje dokazi da se diazepam adsorbira na plastične vrećice za infuziju i setove kojima se daje. Zbog toga se za primjenu diazepama putem intravenske infuzije preporučuje korištenje staklenih boca.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na druge benzodiazepine.

Miastenija gravis.

Teška respiratorna insuficijencija.

Sindrom apneje u snu.

Teška insuficijencija jetre.

Fobična ili opsesivna stanja.

Kronična psihoza.

Izbjegavajte primjenu u novorođenčadi (sadrži benzilni alkohol).

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

*Istodobna primjena alkohola/tvari sa sedacijskim učinkom na središnji živčani sustav (SŽS)*

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu diazepamama s alkoholom i/ili lijekovima sa sedacijskim učinkom na SŽS. Ovakva kombinacija može pojačati kliničke učinke diazepamama s mogućom pojavom teške sedacije te kliničkom manifestacijom depresije disanja i negativnog učinka na kardiovaskularni sustav (vidjeti dio 4.5.).

*Rizik pri istodobnoj primjeni s opioidima*

Istodobna primjena Apaurina i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi poput benzodiazepina ili benzodiazepinima srodnih lijekova kao što je Apaurin s opioidima trebaju propisivati samo bolesnicima za koje nema drugih načina liječenja. Ako se donese odluka o propisivanju Apaurina istodobno s opioidima, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što najkraće moguće (vidjeti također opću preporuku za doziranje u dijelu 4.2.).

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu preporučuje informirati bolesnike i njihove skrbnike (kad je to primjenjivo) o mogućoj pojavi tih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

*Ovisnost o alkoholu, lijekovima ili drugim tvarima u anamnezi*

U bolesnika s anamnestičkim podatkom ovisnosti o alkoholu, lijekovima ili drugim tvarima, diazepam bi trebalo primjenjivati uz izuzetan oprez. Primjenu diazepamama potrebno je izbjegavati u bolesnika koji su ovisni o tvarima koje depresivno djeluju na SŽS, uključujući alkohol. Iznimka od ovoga je liječenje akutnog apstinencijskog sindroma.

*Razvoj tolerancije*

Određeni gubitak učinkovitosti hipnotičkog djelovanja benzodiazepina može se razviti nakon kontinuirane primjene tijekom nekoliko tjedana.

*Razvoj ovisnosti*

Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik razvoja ovisnosti raste s dozom i trajanjem liječenja. To se osobito odnosi na bolesnike sklone konzumiranju alkohola i na bolesnike sa značajnim poremećajima osobnosti. Ključne su redovite kontrole tih bolesnika, pri čemu treba izbjegavati rutinsko propisivanje lijeka, a liječenje treba prekidati postupno.

*Simptomi ustezanja*

Jednom kada se razvije fizička ovisnost, nagli prekid liječenja biti će popraćen simptomima ustezanja koji uključuju glavobolju, bolove u mišićima, izrazitu anksioznost, napetost, nemir, smetenost i razdražljivost. U teškim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći simptomi: derealizacija, depresionalizacija, hiperakuzija, ukočenost i drhtanje ekstremiteta, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, halucinacije i epileptički napadaji.

### *Povratna nesanica i anksioznost*

Tijekom prekida liječenja može se pojaviti prolazni sindrom sa simptomima koji su bili uzrokom liječenja diazepamom, a vraćaju se pojačanim intenzitetom. Ovakvi simptomi mogu biti popraćeni drugim reakcijama uključujući promjene raspoloženja, anksioznost ili poremećaj spavanja i nemir. Budući da je rizik za pojavu fenomena ustezanja/fenomena povratka simptoma veći nakon iznenadnog prekida liječenja, preporučuje se postupno smanjivanje doze lijeka.

### *Trajanje liječenja*

Trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti dio 4.2.), ovisno o indikaciji.

### *Amnezija*

Treba imati na umu da benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju. Anterogradna amnezija može se pojaviti pri primjeni terapijskih doza, a rizik se povećava primjenom većih doza. Amnestički učinak može biti povezan s neprikladnim ponašanjem. Ovo stanje obično se javlja nekoliko sati nakon uzimanja lijeka te bi u svrhu smanjenja rizika bolesnik trebao biti siguran da će imati 7 – 8 sati neprekinutog sna (vidjeti dio 4.8.).

### *Psihijatrijske i "paradoksalne" reakcije*

Pri primjeni benzodiazepina mogu se javiti paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, obmana, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje kao i ostali poremećaji ponašanja. Vjerojatnije je da će se pojaviti u djece i starijih bolesnika. Ako se pojave spomenuti simptomi, treba prekinuti primjenu lijeka.

### *Posebne skupine bolesnika*

Ne preporučuje se primjena benzodiazepina u djece bez temeljite procjene potrebe za ovakvom terapijom. Trajanje liječenja mora biti svedeno na minimum.

Budući da sigurnost i djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 mjeseci nije utvrđena, diazepam se smije primjenjivati u ovoj dobnoj skupini s krajnjim oprezom i samo onda kada alternativne terapije nisu dostupne.

Starije i drugim bolestima oslabljene osobe moraju uzimati manje doze lijeka (vidjeti dio 4.2.). Zbog miorelaksirajućeg učinka u starijih osoba postoji povećan rizik od padova te posljedičnog prijeloma vrata bedrene kosti.

Preporučuje se primjena manjih doza u bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom uslijed rizika pojave depresije disanja.

Benzodiazepini nisu indicirani u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre jer mogu ubrzati nastanak encefalopatije. U bolesnika s kroničnom bolešću jetre dozu lijeka potrebno je smanjiti.

Potrebno je pridržavati se uobičajenih mjera opreza u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije poluvrijeme eliminacije diazepam ostaje nepromijenjeno pa nije potrebna prilagodba doze.

Ne preporučuje se primjena benzodiazepina u primarnoj terapiji psihoza.

Benzodiazepini se ne smiju koristiti kao samostalna terapija depresije ili anksioznosti povezane s depresijom (u takvih bolesnika ovi lijekovi mogu potaknuti suicid).

Benzodiazepini mogu otežati psihološku prilagodbu u slučaju gubitka ili smrti osobe.

### *Etanol*

Ovaj lijek sadrži 10,6 vol% etanola (alkohola) tj. 170,75 mg po ampuli, što odgovara 21,5 ml piva, 8,9 ml vina po dozi. Štetno za ljude koji pate od alkoholizma. O tome treba voditi računa u trudnica ili dojilja, djece te visokorizičnih skupina bolesnika poput bolesnika s bolešću jetre ili epilepsijom. Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova i može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

### *Benzilni alkohol*

Ovaj lijek sadrži 31,4 mg benzilnog alkohola u jednoj ampuli. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Intravenska primjena lijekova koji sadrže benzilni alkohol u novorođenčadi ili

nedonoščadi povezana je s fatalnim 'sindromom dahtanja' (simptomi uključuju nagli početak sindroma dahtanja, hipotenziju, bradikardiju i kardiovaskularni kolaps). Nije poznata minimalna količina benzilnog alkohola kod koje se može javiti toksičnost. Zbog akumulacije u male djece (mlađe od 3 godine), lijekovi koji sadrže benzilni alkohol ne smiju se koristiti dulje od tjedan dana. Lijekovi koji sadrže benzilni alkohol moraju se koristiti s oprezom tijekom trudnoće i dojenja te u bolesnika s bolešću jetre ili bubrega. Veliki volumeni ovog lijeka trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza) benzilnog alkohola.

#### *Benzoatna kiselina i natrijev benzoat*

Ovaj lijek sadrži 4,4 mg benzoatne kiseline i 97,6 mg natrijevog benzoata u jednoj ampuli. Mogu prouzročiti povišenje razine bilirubina u krvi nakon njegovog odvajanja od albumina što može pojačati novorođenačku žuticu, koja može prijeći u kernikterus (odlaganje nekonjugiranog bilirubina u tkivu mozga).

#### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži 15,593 mg natrija po ampuli, što odgovara 0,78% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Treba uzeti u obzir da doze od 2,95 ml ili više sadrže 1 mmol (23 mg) ili više natrija.

#### *Propilenglikol*

Ovaj lijek sadrži 828 mg propilenglikola u jednoj ampuli. Ovaj lijek se mora koristiti s oprezom u djece mlađe od 5 godina, osobito ako koriste druge lijekove koji sadrže propilenglikol ili alkohol. Budući da ovaj lijek sadrži propilenglikol, ne preporučuje se njegova primjena tijekom trudnoće i dojenja te u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (prijavljeni razni štetni događaji koji se pripisuju propilenglikolu, kao što su disfunkcija bubrega (akutna tubularna nekroza), akutno zatajenje bubrega i disfunkcija jetre), osim ako korist ne nadvladava potencijalne rizike.

U bolesnika koji zahtjevaju liječenje višim dozama Apaurina (>6 mg/kg/dan) propilenglikol sadržan u ovom lijeku može imati iste učinke kao i konzumacija alkohola te povećati vjerojatnost pojave nuspojave. Kod primjene visokih doza ili dugotrajne primjene propilenglikola zabilježeni su razni štetni događaji, kao što su hiperosmolalnost, laktacidoza; disfunkcija bubrega (akutna tubularna nekroza), akutno zatajenje bubrega; kardiotoksičnost (aritmija, hipotenzija); poremećaji središnjeg živčanog sustava (depresija, koma, napadaji); respiratorna depresija, dispneja; disfunkcija jetre; hemolitička reakcija (intravaskularna hemoliza) i hemoglobinurija; ili disfunkcija više organskih sustava. Štetni događaji obično se povlače nakon prekidanja primjene propilenglikola, a u težim slučajevima nakon hemodijalize. Potreban je medicinski nadzor.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Farmakokinetičke interakcije

Oksidativni metabolizam diazepama posredovan je CYP3A i CYP2C19 izoenzimima. Oksazepam i temazepam su dodatno konjugirani s glukuronskom kiselinom. Posljedično ovome, supstrati koji su modulatori CYP3A i CYP2C19 mogu potencijalno promijeniti farmakokinetiku diazepama. Lijekovi kao što su cimetidin, ketokonazol, fluvoksamin, fluoksetin i omeprazol, koji su inhibitori CYP3A ili CYP2C19, mogu pri istodobnoj primjeni s diazepamom izazvati pojačanu i produljenu sedaciju. Također postoje podaci da diazepam utječe na metaboličko izlučivanje fenitoina. Cisaprid može rezultirati privremenim povećanjem sedacijskih učinaka peroralno primijenjenih benzodiazepina zbog njihove ubrzane apsorpcije.

### Farmakodinamičke interakcije

Pojačanje sedativnog učinka, te učinka na respiraciju i hemodinamiku može nastupiti u slučaju istodobne primjene diazepama s tvarima koje djeluju depresorno na SŽS kao što su antipsihotici, anksiolitici/sedativi, antidepresivi, hipnotici, antiepileptici, narkotički analgetici, anestetici, sedacijski antihistaminici i alkohol (vidjeti dio 4.9.). Bolesnici koji uzimaju diazepam moraju izbjegavati konzumiranje alkoholnih pića (vidjeti dio 4.4.).

### Opioidi

Istodobna primjena lijekova sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini ili benzodiazepinima srodni lijekovi kao što je Apaurin s opioidima povećava rizik pojave sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti uslijed aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. Doziranje i trajanje istodobne primjene potrebno je ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni diazepama u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama otkrivaju neznatne učinke na fetus, dok je nekoliko ispitivanja zabilježilo kasnije poremećaje u ponašanju mladunčadi zbog intrauterine izloženosti.

Ne preporučuje se primjena diazepama u trudnoći, osobito tijekom prvog i posljednjeg tromjesečja, osim u strogoj indikaciji. Ako se diazepam koristi tijekom prvog tromjesečja trudnoće može doći do blagog porasta rizika od prirođenih anomalija, posebno rascjepa nepca, ali uzročna povezanost nije sa sigurnošću dokazana. Ako se lijek propisuje ženi u fertilnoj dobi, treba je upozoriti da se obrati svom liječniku radi prekida terapije ako planira trudnoću ili sumnja da je zatrudnjela.

Ako se zbog određene indikacije lijek mora primijeniti tijekom zadnje faze trudnoće ili tijekom poroda, zbog farmakološkog djelovanja diazepama mogu se očekivati određeni učinci na novorođenčce kao što su hipotermija, hipotonija, nepravilnosti srčanog ritma, smetnje sisanja i umjerena depresija disanja. Treba naglasiti da u novorođenčadi još nije u potpunosti razvijen enzimski sustav koji sudjeluje u metabolizmu i eliminaciji lijeka (osobito kod nedonoščadi).

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

### Dojenje

Diazepam se izlučuje u majčino mlijeko. Žene koje se liječe diazepamom ne bi smjele dojiti.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Diazepam snažno utječe na psihofizičke sposobnosti bolesnika i smanjuje sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima.

Sedacija, amnezija, nedovoljna koncentracija i nedovoljna mišićna funkcija mogu nepovoljno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako dođe do skraćivanja duljine sna, povećava se rizik smanjene budnosti.

Slabost psihofizičkih sposobnosti i sedacija mogu se javiti ujutro nakon uzimanja lijeka i mogu trajati nekoliko dana. Bolesnike treba upozoriti da učinci lijeka na središnji živčani sustav mogu perzistirati dan nakon uzimanja lijeka, čak i nakon samo jedne doze.

Nadalje, bolesnike treba upozoriti da alkohol može intenzivirati svaki poremećaj i zato ga treba izbjegavati za vrijeme liječenja (vidjeti dio 4.5.).

## **4.8. Nuspojave**

Najčešće zabilježene nuspojave su umor, omamljenost i slabost mišića. Uglavnom su ovisne o dozi, javljaju se pretežno na početku liječenja i obično nestaju s produljenom primjenom lijeka.

### *Poremećaji živčanog sustava*

Ataksija, dizartrija, otežan govor, glavobolja, tremor, vrtoglavica. Primjenom terapijskih doza može se pojaviti anterogradna amnezija, iako se rizik povećava uz primjenu većih doza lijeka. Amnestički učinak može biti povezan s neprikladnim ponašanjem.

### *Psihijatrijski poremećaji*

Paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, obmana, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i ostali poremećaji ponašanja mogu se pojaviti pri

primjeni benzodiazepina. U slučaju pojave ovakvih neželjenih reakcija, liječenje se mora prekinuti. Uglavnom se pojavljuju u djece i u starijih osoba. Konfuzija, emocionalna tupost, smanjena budnost, depresija, povećanje ili smanjenje libida. Dugotrajna primjena (čak u terapijskim dozama) može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Prekid liječenja može imati za posljedicu simptome ustezanja ili povratni (*rebound*) učinak (vidjeti dio 4.4.). Zabilježeni su slučajevi zlorabe benzodiazepina (vidjeti dio 4.4.).

#### *Ozlijede, trovanja i proceduralne komplikacije*

Zabilježen je povećan rizik od padova i prijeloma u starijih osoba.

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Mučnina, suha usta ili hipersalivacija, konstipacija i ostale probavne tegobe.

#### *Poremećaji oka*

Diplopija, zamagljen vid.

#### *Krvožilni poremećaji*

Hipotenzija, oslabljena cirkulacija.

#### *Pretrage*

Nepravilan rad srca, vrlo rijetko porast transaminaza, porast alkalne fosfataze u krvi.

#### *Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava*

Inkontinencija, retencija urina.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Kožne reakcije.

#### *Poremećaji uha i labirinta*

Vrtoglavica.

#### *Srčani poremećaji*

Insuficijencija srca, uključujući srčani zastoj.

#### *Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja*

Depresija disanja, uključujući respiratornu insuficijenciju.

#### *Poremećaji jetre i žuči*

Vrlo rijetko žutica.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Benzodiazepini uglavnom uzrokuju pospanost, ataksiju, dizatriju i nistagmus. Predoziranje samim diazepamom rijetko kada dovodi do životne ugroženosti, premda on može izazvati arefleksiju, apneju, hipotenziju, kardiorespiratornu depresiju i komu. Eventualna pojava kome obično traje nekoliko sati, ali može biti produljenog i cikličkog karaktera, osobito u starijih osoba. Respiratorna depresija, koja se može pojaviti uz benzodiazepine, ozbiljnija je u bolesnika s respiratornom bolešću. Benzodiazepini pojačavaju učinke ostalih tvari sa sedacijskim učinkom na SŽS, uključujući alkohol.

### Liječenje

Liječenje uključuje nadzor vitalnih funkcija i provedbu suportivnih mjera liječenja ovisno o kliničkom stanju bolesnika. Iznimno je potrebno simptomatsko liječenje kardiorespiratornih učinaka diazepama ili njegovih neželjenih učinaka na SŽS.

Daljnja apsorpcija trebala bi se spriječiti primjenom odgovarajućih metoda, npr. primjenom aktivnog ugljena unutar 1 – 2 sata od ingestije. U slučaju primjene aktivnog ugljena potrebno je zaštititi dišne puteve u bolesnika s poremećajem svijesti. U slučaju istodobne ingestije i drugih lijekova, može se razmotriti lavoža želuca, iako ovo nije rutinska mjera liječenja.

Ako nastupi teška depresija SŽS-a, potrebno je razmotriti primjenu flumazenila koji je antagonist benzodiazepina. Njegova primjena provodi se isključivo u strogo kontroliranim uvjetima. Flumazenil ima kratko poluvrijeme eliminacije (oko 1 sat), pa je nakon prestanka njegovog djelovanja bolesnika potrebno nadzirati. Flumazenil se primjenjuje uz poseban oprez u slučaju istodobne ingestije diazepama i lijekova koji smanjuju epileptogeni prag (npr. triciklički antidepressivi). Za detaljnije informacije o primjeni flumazenila, potrebno je proučiti odgovarajući sažetak opisa svojstva lijeka. Pojavi li se ekscitacija, barbiturate ne bi trebalo primjenjivati.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, derivati benzodiazepina; ATK oznaka: N05BA01.

#### Mehanizam djelovanja

Diazepam posjeduje anksiolitičko, sedativno, mišićno-relaksirajuće i antikonvulzivno djelovanje.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Diazepam je visoko solubilisan u lipidima i prelazi krvno-moždanu barijeru. Ova svojstva ga čine pogodnim za intravensku primjenu u kratkotrajnim anestetskim postupcima, jer brzo djeluje na mozak i jer se njegovi inicijalni učinci brzo smanjuju, s obzirom da se raspodjeljuje u masna tkiva.

#### Apsorpcija

Nakon primjene odgovarajuće intravenske doze diazepama, učinkovite koncentracije u plazmi obično se postižu unutar 5 minuta (približno 150 – 400 ng/ml). Apsorpcija nakon intramuskularne primjene je nepredvidiva, te je moguće postizanje vršnih koncentracija u plazmi nižih od onih zabilježenih nakon peroralne primjene.

#### Distribucija

Diazepam i njegovi metaboliti u visokom se postotku vežu za bjelančevine plazme (diazepam 98%). Prolaze krvno-moždanu i placentarnu barijeru, te se također mogu naći u majčinu mlijeku u koncentracijama približnim jednoj desetini onih u majčinoj plazmi (vidjeti dio 4.6.). Volumen raspodjele je 1 – 2 l/kg.

#### Biotransformacija

Diazepam se uglavnom metabolizira u farmakološki aktivne metabolite kao što su N-desmetildiazepam, temazepam i oksazepam. Oksidativni metabolizam diazepama je posredovan CYP3A i CYP2C19 izoenzimima. Oksazepam i temazepam su dodatno konjugirani s glukuronskom kiselinom.

#### Eliminacija

Smanjenje koncentracije u plazmi nakon peroralne primjene odvija se u dvije faze. Nakon početne brze i opsežne distribucijske faze slijedi produljena završna faza izlučivanja s poluvremenom eliminacije do 48 sati. Poluvrijeme eliminacije aktivnog metabolita N-desmetildiazepama iznosi do 100 sati. Diazepam i njegovi metaboliti izlučuju se uglavnom urinom, pretežno u konjugiranim oblicima. Klirens diazepama je 20 – 30 ml/min. Višekratno doziranje dovest će do akumulacije lijeka i njegovih metabolita. Potrebna su 2 tjedna za postizanje dinamičke ravnoteže, a koncentracije metabolita mogu biti veće od koncentracija samog diazepama.



### Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Poluvrijeme eliminacije može biti produljeno u novorođenčadi, starijih osoba te bolesnika s bolešću jetre. Kod poremećene funkcije bubrega poluvrijeme eliminacije diazepama je promijenjeno.

Nije utvrđena jasna povezanost između razine diazepama u krvi i njegovih kliničkih učinaka.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U toksikološkim ispitivanjima utjecaja diazepama na reprodukciju uočeno je smanjenje broja graviditeta, kao i broja preživjelih legala nakon primjene peroralnih doza 100 mg/kg/dan, prije i tijekom razdoblja parenja, te tijekom graviditeta i laktacije.

U miševa diazepam je pokazao teratogeni učinak pri dozama od 45 do 50 mg/kg/dan, 100 mg/kg/dan i 140 mg/kg/dan, a u hrčaka u dozi od 280 mg/kg/dan. S druge strane, nije zabilježen teratogeni učinak pri dozama od 80 i 300 mg/kg/dan u štakora, te dozama 20 i 50 mg/kg/dan u kunića.

U brojnim ispitivanjima došlo se do slabih dokaza mutagenog potencijala diazepama kod velikih koncentracija koje su, međutim, daleko iznad terapijskih doza za ljude.

Kancerogeni potencijal diazepama u peroralnoj primjeni ispitan je u nekoliko vrsta glodavaca. Uočen je porast učestalosti hepatocelularnih tumora u mužjaka miša, dok u ženki miša, štakora, hrčaka ili skočimiša nije bilo signifikantnog porasta učestalosti pojave tumora.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Etanol  
Benzilni alkohol  
Propilenglikol  
Benzoatna kiselina  
Natrijev benzoat  
Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Ampula (staklo, tip Ph. Eur. I): 10 ampula (2 x 5 ampula po 2 ml otopine za injekciju/infuziju u blister pakiranju), u kutiji.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Apaurin injekcije ne smiju se miješati s otopinama drugih lijekova u istoj brizgalici ili infuzijskoj boci. Otopina za infuziju (5 – 10% glukoza ili 0,9%-tna otopina natrijevog klorida) priprema se neposredno prije korištenja. Infuzijskoj tekućini (najmanje 250 ml) dodaje se sadržaj ampule odjednom (najviše 2 ampule istodobno), dobro promiješa i odmah upotrijebi.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

HR-H-823636430

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 05.05.1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06.08.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Kolovoz, 2019.