

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

DIAZEPAM ALKALOID 2 mg obložene tablete  
DIAZEPAM ALKALOID 5 mg obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna obložena tableta sadrži 2 mg diazepama  
Jedna obložena tableta sadrži 5 mg diazepama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna Diazepam Alkaloid 2 mg obložena tableta sadrži 48,80 mg laktoze hidrat, 32,055 mg saharoze i 0,202 mg boje Sunset Yellow (E110).

Jedna Diazepam Alkaloid 5 mg obložena tableta sadrži 45,80 mg laktoze hidrat i 32,055 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

\* Obložena tableta

Diazepam Alkaloid 2 mg obložene tablete su narančaste, sjajne, bikonveksne, obložene tablete, promjera približno 6,9 mm.

Diazepam Alkaloid 5 mg obložene tablete su zeleno-žute, sjajne, bikonveksne, obložene tablete, promjera približno 6,9 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Diazepam je indiciran:

- u liječenju anksioznosti;
- u liječenju nesanice udružene s anksioznošću (benzodiazepini su indicirani samo u težim slučajevima insomnije koja utječe na obavljanje uobičajenih dnevnih aktivnosti, odnosno dovodi do bolesnikove krajnje iscrpljenosti);
- u liječenju mišićnog spazma, uključujući tetanus i cerebralnu spastičnost;
- u terapiji simptoma sindroma ustezanja od alkohola;
- kao dodatak liječenju kod nekih vrsta epilepsija;
- u premedikaciji kod manjih kirurških zahvata.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Za optimalan učinak doziranje treba biti individualno prilagođeno. Liječenje treba započeti s najmanjom učinkovitom dozom koja odgovara određenom stanju.

##### Trajanje liječenja

Trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti dio 4.4 ) ovisno o indikaciji, ali ne smije biti dulje od 4 tjedna za insomniju, odnosno 8-12 tjedana u slučajevima anksioznosti, uključujući i razdoblje postupnog prekida terapije. Primjena dulja od ovog razdoblja zahtijeva ponovnu procjenu stanja.

Bilo bi korisno informirati bolesnika o ograničenoj duljini liječenja i precizno objasniti kako će doza biti progresivno smanjivana. Nadalje, važno je da bolesnik bude svjestan mogućnosti pojave povratnog („*rebound*“) učinka kako bi se smanjila zabrinutost zbog simptoma koji se mogu javiti tijekom prekidanja terapije.

Postoji dokaz da se, u slučaju kratkodjelujućih benzodiazepina, simptomi ustezanja mogu pojaviti pri terapijskim dozama, osobito pri većim dozama. Kada se primjenjuju dugodjelujući benzodiazepini kao što je diazepam, važno je upozoriti da se ne zamjenjuju s kratkodjelujućim benzodiazepinima jer može doći do pojave simptoma ustezanja.

#### Anksiozna stanja

- *Odrasli*

Uobičajena doza: 2 mg 3 puta dnevno.

Maksimalna doza: do 30 mg dnevno u podijeljenim dozama. Doza se mora individualno prilagoditi.

*Nesanica udružena s anksioznošću*: 5 do 15 mg prije spavanja.

Potrebno je primijeniti najmanju dozu koja kontrolira simptome.

Liječenje punom dozom ne bi trebalo trajati dulje od 4 tjedna.

Ne preporučuje se dugotrajna, odnosno kronična primjena lijeka.

Liječenje se uvijek mora postupno prekidati. U bolesnika koji uzimaju benzodiazepine tijekom duljeg vremena, potrebno je uz nadzor liječnika produljiti razdoblje postupnog smanjivanja doze lijeka.

#### Stanja povezana sa spazmom mišića

- *Odrasli*

*Spazam mišića*: 2 do 15 mg dnevno u podijeljenim dozama.

*Liječenje cerebralne spastičnosti u određenim slučajevima*: 2 do 60 mg dnevno u podijeljenim dozama.

*Dodatna terapija u kontroli mišićnog spazma kod tetanusa*: 3 do 10 mg/kg tjelesne težine dnevno. Doza treba biti u skladu s težinom kliničke slike te se u iznimno teškim slučajevima primjenjuju veće doze.

- *Djeca*

*Kontrola napetosti i razdražljivosti kod cerebralne spastičnosti u određenim slučajevima*: 2 do 40 mg dnevno u podijeljenim dozama.

*Kao dodatna terapija u kontroli spazma mišića kod tetanusa*: primjenjuje se ista doza kao za odrasle.

#### Sindrom ustezanja od alkohola

- *Odrasli*

Za simptomatsko liječenje sindroma ustezanja od alkohola diazepam se daje peroralno u dozi od 5 do 20 mg, ponovljeno ako je potrebno nakon 2 do 4 sata.

Drugi pristup liječenju je primjena 10 mg diazepama 3 do 4 puta tijekom prvih 24 sata, nakon čega se doza smanjuje na 5 mg, 3 do 4 puta dnevno prema potrebi.

U slučaju teških simptoma i nastupa *delirium tremens*-a, treba razmotriti intravensku ili intramuskularnu primjenu diazepama.

#### Dodatna terapija u liječenju nekih vrsta epilepsije (npr. mioklonus)

- *Odrasli*

2 do 60 mg dnevno u podijeljenim dozama.

#### Premedikacija

- *Odrasli*

5 do 20 mg.

- *Djeca*  
2 do 10 mg.

#### Posebne populacije

##### *Pedijatrijska populacija*

Benzodiazepini se ne bi trebali primjenjivati u djece bez pažljive procjene opravdanosti, a trajanje liječenja mora biti svedeno na minimum.

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre treba primjenjivati manje doze.

##### *Starije osobe*

U pravilu se preporučuje primjena polovice uobičajene doze u starijih osoba, kao i u bolesnika oslabljenim drugim bolestima.

Potrebno je redovito kontrolirati ove skupine bolesnika na početku liječenja u cilju smanjivanja doze i/ili učestalosti primjene lijeka zbog prevencije predoziranja uzrokovanog njegovom akumulacijom.

#### Način primjene

Ovaj je lijek namijenjen za oralnu primjenu.

### **4.3. Kontraindikacije**

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

Akutna respiratorna insuficijencija ili depresija disanja.

Teška jetrena insuficijencija.

Fobična ili opsesivna stanja.

Kronična psihoza.

Miastenija gravis.

Sindrom apneje u snu.

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

#### Istodobna primjena alkohola/tvari s depresornim učinkom na središnji živčani sustav (SŽS)

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu diazepama s alkoholom i/ili lijekovima s depresornim učinkom na SŽS. Ovakva kombinacija može povećati kliničke učinke diazepama 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 Diazepama Alkaloid i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je Diazepam Alkaloid s opioidima treba ograničiti na bolesnike za koje druge metode liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju Diazepama Alkaloid istodobno s opioidima, treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti također opće preporuke o doziranju u dijelu 4.2).

U takvih bolesnika treba pažljivo pratiti znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, preporučuje se obavijestiti bolesnike i njihovu okolinu kako bi bili upoznati s navedenim simptomima (vidjeti dio 4.5).

#### Pozitivna anamneza na ovisnost o alkoholu, lijekovima ili drugim tvarima

Diazepam bi trebalo uz izuzetni oprez primjenjivati u bolesnika s anamnestičkim podatkom za ovisnost o alkoholu, lijekovima ili drugim tvarima.

Primjenu diazepama potrebno je izbjegavati u bolesnika koji su ovisni o tvarima sa sedacijskim učinkom na SŽS, uključujući antidepresive i alkohol. Iznimka od ovoga je liječenje akutnog apstinencijskog sindroma.

### Razvoj tolerancije

Nakon kontinuirane primjene tijekom nekoliko tjedana može doći slabljenja učinka benzodiazepina.

### Razvoj ovisnosti

Primjena benzodiazepina i benzodiazepinima srodnih lijekova može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik od pojave ovisnosti raste s dozom i trajanjem liječenja. To se osobito odnosi na bolesnike s već poznatom ovisnošću o alkoholu i/ili lijekovima/opojnim drogama u anamnezi ili 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

Mogući su nakon primjene uobičajenih terapijskih doza benzodiazepina već tijekom kraćeg razdoblja te mogu imati fiziološke i psihološke posljedice.

Mogućnost za pojavu simptoma ustezanja potrebno je razmotriti u bolesnika liječenih tijekom duljeg razdoblja, stoga se treba izbjegavati iznenadni prekid terapije i provesti postupno smanjenje doze.

Jednom kad se razvije fizička ovisnost, nagli prekid liječenja bit 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, depersonalizacija, hiperakuzija, ukočenost i drhtanje ekstremiteta, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, halucinacije i epileptički napadi.

Zabilježeni su slučajevi zlouporabe benzodiazepina.

### Povratna ("rebound") insomnija i anksioznost

Tijekom prekida liječenja može se pojaviti prolazni sindrom sa simptomima koji su bili uzrokom liječenja diazepamom, a vraćaju se u pojačanom intenzitetu. 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, ali ne smije biti dulje od 4 tjedna za insomniju, odnosno 8-12 tjedana u slučajevima liječenja anksioznosti, uključujući i razdoblje postupnog prekida terapije. Primjena dulja od ovog razdoblja zahtijeva ponovnu procjenu stanja.

Bilo bi korisno informirati bolesnika o ograničenoj duljini liječenja i precizno objasniti kako će doza biti progresivno smanjivana. Nadalje, važno je da bolesnik bude svjestan mogućnosti pojave povratnog („rebound“) učinka kako bi se smanjila zabrinutost zbog simptoma koji se mogu javiti tijekom prekidanja terapije.

Postoji dokaz da se, u slučaju kratkodjelujućih benzodiazepina, simptomi ustezanja mogu pojaviti pri terapijskim dozama, osobito pri većim dozama. Kada se primjenjuju dugodjelujući benzodiazepini, kao što je diazepam, važno je upozoriti da se ne zamjenjuju s kratkodjelujućim benzodiazepinima jer može doći do pojave simptoma ustezanja.

### Amnezija

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

### 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.

#### Ostala važna upozorenja

Ne preporučuje se primjena benzodiazepina kao primarne terapije 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.

Preporučuje se primjena manjih doza u bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika za pojavu depresije disanja.

#### Posebne skupine bolesnika

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Benzodiazepini nisu indicirani u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre jer mogu ubrzati nastanak encefalopatije. U bolesnika s kroničnom bolešću jetre, doziranje lijeka mora biti smanjeno.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Potrebno je pridržavati se uobičajenih mjera opreza u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. U bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije vrijeme polueliminacije diazepama ostaje nepromijenjeno pa nije potrebna prilagodba doze.

##### *Starije osobe*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Pomoćne tvari s posebnim učinkom

Diazepam Alkaloid obložene tablete 2 mg i 5 mg sadrže laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Diazepam Alkaloid 2 mg i 5 mg obložene tablete sadrže saharozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Diazepam Alkaloid 2 mg obložene tablete sadrže boju Sunset yellow (E110).

Može uzrokovati alergijske reakcije.

Diazepam Alkaloid 2 mg i 5 mg obložene tablete sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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

#### Farmakokinetičke interakcije

Oksidativni metabolizam diazepama posredovan je CYP3A4 i CYP2C19 izoenzimima.

Oksazepam i temazepam su dodatno konjugirani s glukuronskom kiselinom. Posljedično, supstrati koji su modulatori CYP3A i/ili CYP2C19, mogu potencijalno promijeniti farmakokinetiku diazepama.

Lijekovi kao cimetidin, ketokonazol, fluvoksamin, fluoksetin i omeprazol, koji su inhibitori CYP3A4 ili CYP2C19, mogu izazvati pojačanu i produljenu sedaciju. Također postoje podaci da diazepam utječe na metaboličko izlučivanje fenitoina.

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

#### Farmakodinamičke interakcije

Pojačano djelovanje na sedaciju, respiraciju i hemodinamiku može nastupiti u slučaju istodobne primjene diazepama s lijekovima/tvarima koje imaju depresorni učinak na SŽS kao što su antipsihotici, anksiolitici/sedativi, antidepresivi, hipnotici, antiepileptici, narkotički analgetici, anestetici, sedacijski antihistaminici i alkohol.

#### Opioidi

Istodobna primjena sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi poput Diazepama Alkaloid s opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog učinka na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene treba ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji uzimaju diazepam moraju izbjegavati alkoholna pića (vidjeti dio 4.4). Vidjeti dio 4.9 s upozorenjima za druge tvari koje imaju depresorni učinak na SŽS, uključujući alkohol.

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

#### Trudnoća

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. Rezultati retrospektivnih studija upućuju na povećani rizik za kongenitalne malformacije u djece čije su majke primale diazepam tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Ako se lijek propisuje ženi u fertilnoj dobi, treba je upozoriti da se obrati svojem 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 novorođenče kao što je hipoaktivnost, hipotermija, hipotonija, nepravilnosti srčanog ritma, smetnje sisanja i umjerena depresija disanja. Treba naglasiti da kod 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 od razvoja simptoma ustezanja u postnatalnom razdoblju.

#### Dojenje

Diazepam se izlučuje u majčino mlijeko, stoga se primjena diazepama tijekom dojenja treba izbjegavati.

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

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

Bolesnike treba upozoriti da diazepam, kao i svi lijekovi iz ove grupe, može utjecati na sposobnost obavljanja složenijih zadataka. 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 vjerojatnost smanjene budnosti. 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 prijavljene nuspojave su umor, omamljenost i slabost mišića, koje su ovisne o dozi. Nastaju uglavnom početkom liječenja i obično nestaju produženom primjenom lijeka.

##### Poremećaji živčanog sustava

Ataksija, dizartrija, nejasan govor, glavobolja, tremor, omaglica. Anterogradna amnezija može se pojaviti i u terapijskim dozama, ali je vjerojatnost pojavljivanja amnezije povećana pri povećanju doze. Amnezija može biti povezana s neprikladnim ponašanjem.

##### Psihijatrijski poremećaji

Paradoksalne reakcije kao nemir, agitacija, iritabilnost, agresivnost, obmane, ljutnja, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i drugi poremećaji ponašanja mogu se pojaviti pri primjeni benzodiazepina.

Ako se ove reakcije pojave, liječenje se mora prekinuti. Češće se pojavljuju u djece i starijih osoba. Konfuzija, emocionalna tupost, usporene reakcije, depresija, povećan ili smanjen libido.

Dugotrajna primjena (čak i u terapijskim dozama) može voditi razvoju fizičke i psihičke ovisnosti. Prekid terapije može izazvati simptome apstinencije i ustezanja (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi zlouporabe benzodiazepina (vidjeti dio 4.4).

##### Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Povećani rizik od padova i lomova javlja se kod starije populacije koja koristi benzodiazepine.

##### Poremećaji probavnog sustava

Mučnina, suhoća usta ili hipersalivacija, konstipacija i druge gastrointestinalne smetnje.

##### Poremećaji oka

Dvoslike, zamagljen vid.

##### Krvožilni poremećaji

Hipotenzija, oslabljena cirkulacija.

Kod dugoročne primjene, preporučuje se povremeno napraviti nalaze krvne slike i jetrenih funkcija, zbog vrlo rijetke pojave neutropenije i žutice.

##### Pretrage

Poremećaji srčanog ritma, vrlo rijetko mogu se pojaviti povišene razine transaminaza i alkalne fosfataze.

##### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Inkontinencija ili retencija urina.

##### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Kožne reakcije.

##### Poremećaji uha i labirinta

Vrtoglavica.

##### Srčani poremećaji

Zatajenje srca, uključujući srčani zastoj.

##### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Respiratorna depresija, uključujući respiratorno zatajenje.



### Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko pojava žutice.

### 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

Predoziranje benzodiazepinima obično se očituje depresijom središnjeg živčanog sustava u rasponu od omamljenosti do kome. U blagim slučajevima simptomi uključuju omamljenost, mentalnu konfuziju, letargiju, poremećaj svijesti, smanjene reflekse ili paradoksalnu ekscitaciju. U težim slučajevima predoziranja, a posebice pri ingestiji ostalih lijekova s depresornim učinkom na SŽS ili alkohola, simptomi mogu uključivati ataksiju, hipotoniju, hipotenziju, apneju, kardio-respiratornu depresiju, komu (rijetko) i smrt (vrlo rijetko). Respiratorna depresija koja se može pojaviti uz benzodiazepine ozbiljnija je u bolesnika s respiratornom bolešću.

Benzodiazepini pojačavaju učinke ostalih tvari sa depresornim učinkom na SŽS, uključujući i alkohol.

### Liječenje

Nadzor vitalnih funkcija i provedba suportivnih mjera liječenja ovisno o kliničkom stanju bolesnika. Iznimno je potrebno simptomatsko liječenje kardiorespiratornih učinaka diazepama ili njegovih neželjenih učinaka na središnji živčani sustav.

Daljnja apsorpcija trebala bi se spriječiti primjenom odgovarajućih metoda, npr. primjena 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 ispiranje želuca, iako ovo nije rutinska mjera liječenja.

Benzodiazepini se slabo odstranjuju dijalizom.

Ako nastupi teška depresija SŽS-a, potrebno je razmotriti primjenu flumazenila koji je antagonist benzodiazepina. Njegova primjena provodi se u isključivo strogo kontroliranim uvjetima. Flumazenil ima kratko vrijeme polueliminacije (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). Primjena flumazenila nije preporučljiva u bolesnika s epilepsijom koji su primali terapiju benzodiazepinima tijekom duljeg razdoblja. Premda flumazenil pokazuje neznatni intrinzični antikonvulzivni učinak, iznenadni prekid protektivnog učinka benzodiazepinskog agonista može izazvati konvulzije u bolesnika s epilepsijom. Za detaljnije informacije o primjeni flumazenila, potrebno je proučiti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Ako se pojavi ekscitacija, barbiturate ne bi trebalo primjenjivati.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, anksiolitici.

ATK oznaka: N05BA01

Diazepam djeluje kao anksiolitik, antikonvulziv i centralni mišićni relaksans. Ima malu autonomnu aktivnost.



## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Diazepam se brzo i potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a vršne koncentracije u plazmi postižu se za 30-90 minuta nakon oralne primjene.

### Distribucija

Diazepam i njegovi metaboliti u visokom se postotku vežu na bjelančevine plazme (98%). Diazepam i njegovi metaboliti prolaze krvno-moždanu i placentarnu barijeru i mogu se također naći u majčinoj mlijeku u koncentracijama približnim jednoj desetini onih u majčinoj plazmi (vidjeti dio 4.6). Pravidni 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 CYP3A4 i CYP2C19 izoenzimima. Oksazepam i temazepam su dodatno konjugirani s glukuronskom kiselinom.

### Eliminacija

Smanjenje koncentracije u plazmi nakon oralne primjene odvija se u dvije faze. Nakon početne brze i opsežne distribucijske faze slijedi produljena završna faza izlučivanja (vrijeme polueliminacije do 48 sati). Vrijeme polueliminacije 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 samog 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

Vrijeme polueliminacije može biti produljeno u novorođenčadi, starijih osoba te bolesnika s bolešću jetre. Kod poremećene funkcije bubrega poluvrijeme diazepama je nepromijenjeno. Nije utvrđena jasna povezanost između razine diazepama u krvi i njegovih kliničkih učinaka.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

### Utjecaj na plodnost

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

### Teratogenost

Utvrđeno je da diazepam pokazuje teratogeni učinak u miševa kod doza od 45 - 50 mg/kg/dan, 100 mg/kg/dan i 140 mg/kg/dan, kao i u hrčaka kod 280/mg/kg/dan. Obrnuto, diazepam nije pokazao teratogeni učinak kod doza 80 i 300 mg/kg/dan u štakora, te kod doza 20 i 50 mg/kg/dan u kunića.

### Mutagenost

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

### Kancerogenost

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### *Diazepam 2 mg obložene tablete*

##### *Jezgra*

magnezijev stearat  
celuloza, mikrokristalična  
kukuruzni škrob  
laktoza hidrat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
natrijev škroboglikolat  
natrijev laurilsulfat  
povidon

##### *Šećerna ovojnica*

povidon  
makrogol  
saharoza  
talk  
arapska guma, osušena raspršivanjem  
boja Quinoline Yellow (E104)  
boja Sunset Yellow (E110)  
titanijev dioksid (E171)  
opaglos 6000

#### *Diazepam 5 mg obložene tablete*

##### *Jezgra*

magnezijev stearat  
celuloza, mikrokristalična  
kukuruzni škrob  
laktoza hidrat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
natrijev škroboglikolat  
natrijev laurilsulfat  
povidon

##### *Šećerna ovojnica*

povidon  
makrogol  
saharoza  
talk  
arapska guma, osušena raspršivanjem  
boja Quinoline Yellow (E104)  
boja Indigotin aluminium lake (E132)  
titanijev dioksid (E171)  
opaglos 6000

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

5 godina.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

### 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (2x15) obloženih tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

### 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.  
Slavonska avenija 6 A  
10 000 Zagreb  
Tel: +385 1 6311 920  
Fax: +385 1 6311 922

e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

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

DIAZEPAM ALKALOID 2 mg obložene tablete: HR-H-758732819

DIAZEPAM ALKALOID 5 mg obložene tablete: HR-H-360279137

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

Datum prvog odobrenja: 27. svibnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. studenoga 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Veljača 2020.