

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

DIAZEPAM ALKALOID 10 mg/2 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna ampula Diazepam Alkaloid 2 ml otopine za injekciju sadrži 4,80 mg benzoatne kiseline, 900 mg propilenglikola, 40 mg natrijevog benzoata, 100 mg benzilnog alkohola, 200 mg etanola, bezvodnog i 6,384 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Bistra, svijetlo žućkasto zelenkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Diazepam je indiciran kod:

- teškog akutnog anksioznog stanja ili agitacije, *delirium tremens-a*;
- akutnog spazma mišića, uključujući tetanus;
- akutnih konvulzija uključujući *status epilepticus*, konvulzija uzrokovanih trovanjem i febrilnih konvulzija;
- preoperativne medikacije ili premedikacije za različite postupke, npr. u stomatologiji, kirurgiji, radiologiji, endoskopiji, kateterizaciji srca, kardioverziji.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Odrasli

Teško akutno anksiozno stanje ili agitacija

10 mg intravenski ili intramuskularno, prema potrebi se doza može ponoviti nakon najmanje 4 sata.

Delirium tremens

10 do 20 mg intravenski ili intramuskularno. Mogu biti potrebne veće doze ovisno o težini simptoma.

Akutni spazam mišića

10 mg intravenski ili intramuskularno, prema potrebi doza se može ponoviti nakon najmanje 4 sata.

Tetanus

Početno se primjenjuje intravenska doza od 0,1 do 0,3 mg/kg tjelesne težine. Doza se može ponavljati svakih 1 do 4 sata.

Može se također primijeniti trajna intravenska infuzija u dozi od 3 do 10 mg/kg tjelesne težine kroz 24 sata. Odabrana doza treba biti u skladu s težinom kliničke slike te su se u iznimno teškim slučajevima primjenjivale veće doze.

Status epilepticus, konvulzije uzrokovane trovanjem

10 do 20 mg intravenski ili intramuskularno, ponoviti ako je potrebno nakon 30 - 60 minuta. Ako je indicirano, može se nastaviti sa sporom intravenskom infuzijom.

Maksimalna doza: 3 mg/kg tjelesne težine tijekom 24 sata.

Preoperativna medikacija ili premedikacija

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

Pedijatrijska populacija

Status epilepticus, konvulzije uzrokovane trovanjem, febrilne konvulzije

0,2 do 0,3 mg/kg tjelesne mase intravenski ili intramuskularno, ili 1 mg po godini života.

Tetanus

Primjenjuje se ista doza kao za odrasle.

Preoperativna medikacija ili premedikacija

0,2 mg/kg tjelesne težine.

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

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Smanjenje doze može biti potrebno u bolesnika s poremećajem jetre.

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 smanjenja doze i/ili učestalosti primjene zbog prevencije predoziranja uzrokovanog akumulacijom lijeka.

Način primjene

Diazepam injekcije namijenjene su za primjenu u obliku intravenske injekcije ili infuzije te u obliku intramuskularne injekcije.

Intravenska injekcija

Kako bi se smanjila vjerojatnost nuspojava tijekom intravenske primjene, injekciju treba dati polako, ne više od 5 mg (1 ml) u minuti, u jednu od velikih vena. Bolesnik treba ležati za vrijeme i najmanje sat vremena nakon davanja lijeka, a pribor za oživljavanje mora biti uvijek dostupan.

Diazepam ne treba miješati i razrjeđivati s drugim lijekovima u istoj injekcijskoj štrcaljki ili u istoj infuzijskoj otopini.

Okolo mjesta intravenske injekcije može se pojaviti lokalna reakcija i tromboflebitis, te tromboza vena. Kako bi se smanjila mogućnost nastanka ovih nuspojava, preporučuje se davanje intravenske injekcije diazepam u veliku kubitalnu venu.

Intravenska infuzija

Infuzijska otopina treba biti pripravljena neposredno prije primjene. Sadržaj jedne ampule (ili ne više

od dvije ampule odjednom) stavi se u najmanje 250 ml infuzijske otopine (5% ili 10% glukoze, ili 0,9% NaCl), i dobro protrese, te se odmah koristi.

Postoje dokazi da se diazepam adsorbira na plastične vrećice za infuziju i setove kojima se daje zbog toga se preporučuje korištenje staklenih boca.

Osim u slučaju hitnosti, za vrijeme intravenske primjene diazepamima uvijek treba biti prisutna i druga osoba, te pribor za oživljavanje mora uvijek biti dostupan. Preporučuje se da bolesnik ostane pod medicinskim nadzorom najmanje još jedan sat nakon davanja injekcije. Bolesnika uvijek treba otpratiti kući odgovorna odrasla osoba i treba ga se upozoriti da ne vozi niti upravlja strojevima sljedeća 24 sata.

Intramuskularna injekcija

Lijek se injicira duboko u mišić, ali kod ovakve primjene apsorpcija je spora i varijabilna, osobito u području glutealnog mišića. Ovaj put primjene preporučuje se jedino ako nije moguća intravenska primjena.

Intramuskularna primjena diazepamima može izazvati porast razine kreatinin fosfokinaze u serumu, uz najveće postignute vrijednosti 12-24 sata nakon primjene injekcije. Ova činjenica mora se imati u vidu kao diferencijalna dijagnoza pri sumnji na infarkt miokarda.

Parenteralnu primjenu lijeka potrebno je zamijeniti oralnom čim je moguće.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

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 diazepamima s alkoholom i/ili lijekovima s depresornim učinkom na SŽS. Ovakva kombinacija može povećati kliničke učinke diazepamima, 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 Diazepam 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 Diazepam 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 diazepamata 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. Mogućnost razvoja ovisnosti povećava se s dozom ili trajanjem liječenja te je veća u bolesnika s već poznatom ovisnošću o alkoholu i/ili lijekovima/opojnim drogama u anamnezi i u bolesnika 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 (vidjeti dio 4.8).

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

Jednom kada 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, depresionalizacija, hiperakuzija, ukočenost i drhtanje ekstremiteta, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, halucinacije i epileptički napadi.

Zabilježeni su slučajevi zlorabe benzodiazepina.

Povratna (*rebound*) insomnija i anksioznost

Povratna (*rebound*) insomnija i anksioznost prolazni je sindrom kod kojega se svi simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinima pojavljuju u izraženijem obliku, a mogu se pojaviti kod prekida liječenja. Sve to može biti popraćeno drugim simptomima, kao što su promjene raspoloženja, tjeskoba, 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.

Amnezija

Diazepam može 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. Amnezija najčešće nastupa nekoliko sati nakon primjene lijeka te bi zbog smanjivanja rizika, bolesnik trebao biti siguran da će imati 7-8 sati neprekinutog sna.

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

Zbog mogućnosti pojave depresije disanja ili apneje, potreban je izraziti oprez pri primjeni injekcije diazepamata vrlo bolesnim osobama te u onih s ograničenom plućnom rezervom.

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).

Oprezna primjena potrebna je u bolesnika s porfirijom, anamnestičkim podatkom za ovisnost o alkoholu, lijekovima ili drugim tvarima, organskim promjenama mozga (posebice ateroskleroza).

Injekcije diazepama oprezno se primjenjuju bolesnicima u kojih pad krvnog tlaka može rezultirati kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim komplikacijama.

U slučaju dulje primjene benzodiazepina, preporučuje se kontrola hematoloških i osnovnih biokemijskih parametara.

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

Starije osobe

Starije osobe i osobe oslabljene drugim bolestima 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 poznatim učinkom

Diazepam Alkaloid otopina za injekciju sadrži 2,40 mg benzoatne kiseline i 20 mg natrijevog benzoata u 1 ml, što odgovara 4,80 mg benzoatne kiseline i 40 mg natrijevog benzoata po ampuli (2 ml). Povišenje bilirubina u krvi nakon njegovog odvajanja od albumina uslijed prisutnosti soli benzoata, može pojačati novorođenačku žuticu koja može prijeći u kernikterus (odlaganje nekonjugiranog bilirubina u tkivu mozga).

Diazepam Alkaloid otopina za injekciju sadrži propilenglikol.

Ovaj lijek sadrži 450 mg propilenglikola u 1 ml, što odgovara 900 mg po ampuli (2 ml).

Kada se Diazepam Alkaloid otopina za injekciju koristi za sve odobrene indikacije osim indikacije tetanus, unijeta količina propilenglikola bi bila manja od 500 mg/kg/dan.

Istodobna primjena bilo kojeg supstrata alkohol dehidrogenaze, kao što je etanol, može izazvati ozbiljne štetne učinke u novorođenčadi te u djece mlađe od 5 godina. Iako se nije pokazalo da propilenglikol uzrokuje reproduktivnu ili razvojnu toksičnost ni u životinja, ni u ljudi, može dospjeti do fetusa i pronađen je u mlijeku. Stoga, primjenu propilenglikola u bolesnica koje su trudne ili doje treba razmotriti od slučaja do slučaja.

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre potreban je medicinski nadzor, budući da su prijavljeni razni štetni događaji koji se pripisuju propilenglikolu, kao što su disfunkcija bubrega (akutna tubularna nekroza), akutno zatajenje bubrega i disfunkcija jetre.

Kada se Diazepam Alkaloid otopina za injekciju koristi u liječenju tetanusa, u skladu s visokim preporučenim dozama za ovu indikaciju, unijeta količina propilenglikola bi bila veća od 500mg/kg/dan. 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.

Stoga se doze više od 500 mg propilenglikola/kg/dan mogu primijeniti u djece > 5 godina, ali se moraju razmotriti od slučaja do slučaja.

Štetni događaji obično se povlače nakon prekidanja primjene propilenglikola, a u težim slučajevima nakon hemodijalize.

Potreban je medicinski nadzor.

Jedna ampula Diazepam Alkaloid otopine za injekciju sadrži 10 vol % etanola (alkohola), tj. do 200 mg po ampuli (2 ml), što odgovara 4 ml piva ili 2 ml vina.

Kada se Diazepam Alkaloid otopina za injekciju koristi za sve odobrene indikacije osim indikacije tetanus, uz primjenu maksimalne doze, unijeta količina etanola bi bila manja od 15 mg/kg po dozi. Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati značajnijeg učinka.

Kada se Diazepam Alkaloid otopina za injekciju koristi u liječenju tetanusa, u skladu s maksimalnom preporučenom dozom za ovu indikaciju, unijeta količina etanola bi bila veća od 75mg/kg po dozi.

Doza od 10 mg/kg ovog lijeka primijenjenog (djetetu u dobi od 12 godina i tjelesne težine 40 kg ili odrasloj osobi tjelesne težine 70 kg) rezultirat će izloženošću etanolu od 200 mg/kg što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 33.3 mg/100 ml.

Za usporedbu, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili 500 ml piva, koncentracija alkohola u krvi će vjerojatno biti oko 50 mg/100 ml.

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže npr. propilenglikol ili etanol može dovesti do nakupljanja etanola i izazvati nuspojave, osobito u manje djece s malim ili nezrelim metaboličkim kapacitetom.

Učinci etanola mogu biti smanjeni jer se ovaj lijek u preporučenoj dozi za liječenje tetanusa primjenjuje polako tijekom razdoblja od 24 sati.

Diazepam Alkaloid otopina za injekciju sadrži 50 mg benzilnog alkohola u 1 ml, što odgovara 100 mg benzilnog alkohola po ampuli (2 ml).

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Intravenska primjena benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim štetnim događajima i smrću u novorođenčadi („sindrom dahtanja“). Nije poznata minimalna količina benzilnog alkohola kod koje se može javiti toksičnost.

Pri produljenoj primjeni postoji povećani rizik zbog akumulacije u male djece.

Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

Diazepam Alkaloid otopina za injekciju sadrži 3,192 mg natrija u 1 ml, što odgovara 0.16% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Oksidativni metabolizam diazepamata 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 diazepamata.

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 diazepamata 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 zadnjeg 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 nuspojave vezane uz primjenu benzodiazepina uključuju pospanost tijekom dana, sedaciju, nestabilnost i ataksiju. Ove nuspojave su ovisne o dozi i mogu potrajati do sljedećeg dana nakon primjene lijeka.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko zabilježena trombocitopenija, leukopenija i agranulocitoza.

Srčani poremećaji

Popuštanje srca uključujući srčani zasto

Poremećaji imunološkog sustava

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju.

Psihijatrijski poremećaji

Konfuzija, depresija ili manifestacija prikrivene depresije, usporene reakcije, emocionalna tupost, dezinhibicija, euforija, promjene apetita, poremećaji spavanja, promjene libida, suicidalne misli ili pokušaj suicida.

Paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, obmana, bijes, nesanica, noćne more, halucinacije, psihoza, seksualna stimulacija, neprikladno ponašanje i ostali poremećaji ponašanja mogu se pojaviti pri primjeni benzodiazepina. Uglavnom se pojavljuju u djece i u starijih osoba. Ako se ove reakcije pojave, liječenje se mora prekinuti.

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).

Poremećaji živčanog sustava

Pospanost tijekom dana, sedacija, vrtoglavica, ataksija, tremor, glavobolja, smanjena koncentracija, dizartrija/otežan, nejasan govor, prolazna anterogradna amnezija ili poremećaj pamćenja.

Poremećaji oka

Poremećaj vida, dvoslike, zamagljen vid.

Poremećaji uha i labirinta

Vrtoglavica.

Krvožilni poremećaji

Hipotenzija, oslabljena cirkulacija

Incidencija hipotenzije može se smanjiti uz pridržavanje preporučene brzine doziranja. Bolesnika treba postaviti u ležeći položaj i ostaviti ga tako tijekom cijelog postupka primjene. Intravenska injekcija diazepamom može biti povezana s lokalnom reakcijom, tromboflebitisom i venskom trombozom.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Apneja, depresija disanja, posebice pri većim dozama (vidjeti dio 4.9), respiratorna insuficijencija. Pogoršanje sindroma apneje u spavanju i opstruktivne bolesti pluća.

Poremećaji probavnog sustava

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

Poremećaji jetre i žuči

Žutica.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Kožne reakcije, osip, alergijski dermatitis, urtikarija.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Mišićna slabost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Inkontinencija ili retencija urina

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Umor, bol i iritacija na mjestu primjene. Intravenska injekcija može uzrokovati bol i lokalne reakcije kao tromboflebitis. Primjena brze intravenske injekcije može uzrokovati hipotenziju, apneju, bradikardiju i srčani zastoj (za informacije o pravilnom načinu primjene vidjeti dio 4.2).

Pretrage

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

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

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

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. Eventualna pojava kome obično traje nekoliko sati ali može biti produljenog i cikličkog karaktera, osobito u starijih osoba.

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

Rijetki su slučajevi predoziranja s uočenim simptomima i znakovima toksičnosti propilenglikola (vidjeti dio 4.4).

Liječenje

Liječenje je simptomatsko. Potrebno je nadzirati respiraciju, srčanu akciju, krvni tlak i tjelesnu temperaturu, a suportivne mjere liječenja poduzimaju se kako bi se održala uredna kardiovaskularna i respiratorna funkcija.

U slučaju potrebe hipotenzija se može kontrolirati intravenskom primjenom adrenalina (epinefrin).

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 pri liječenju predoziranja benzodiazepinima. 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. Iako 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 je benzodiazepinski anksiolitik s antikonvulzivnim i sedacijskim učincima te miorelaksirajućim i amnestičkim svojstvima. Koristi se u liječenju anksioznosti i napetosti, kao sedativ i u premedikaciji kirurških zahvata, u kontroli mišićnog spazma i tetanusa te u liječenju alkoholnog apstinencijskog sindroma. Primjenjuje se u bolesnika koji su podvrgnuti ortopedskim postupcima, endoskopiji i kardioverziji.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene uobičajene doze diazepama, početak antikonvulzivnog, anksiolitičkog ili sedativnog djelovanja javlja se kroz 1-5 minuta.

Nakon intravenske primjene (*status epilepticus*) trajanje djelovanja je 10 do 30 minuta.

Nakon intramuskularne primjene apsorpcija je spora i varijabilna.

Distribucija

Diazepam i njegovi metaboliti u visokom se postotku vežu za 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).

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

Diazepam ima bifazično vrijeme polueliminacije. 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 oštećene funkcije bubrega vrijeme polueliminacije 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

benzoatna kiselina
propilenglikol
natrijev benzoat
benzilni alkohol
etanol, bezvodni
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog inkompatibilnosti, diazepam se ne smije miješati niti s jednim lijekom.

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

10 staklenih ampula od smeđeg stakla sa po 2 ml otopine za injekciju (uložene u plastični uložak), 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.

Diazepam injekcije u pravilu nije potrebno razrjeđivati. Iznimka je kada ih treba primijeniti polako, u obliku velikih intravenskih infuzija u fiziološkoj otopini ili dekstrozi, kao što je to slučaj u liječenju tetanusa ili statusa epilepticusa. U 500 ml infuzijske otopine treba dodati najviše 40 mg diazepama (8 ml otopine za injekcije ili 4 ampule Diazepama Alkaloid). Otopina treba biti svježe pripremljena i mora se primijeniti u razdoblju od šest sati.

Plastični spremnici za infuzijske otopine ne bi se smjeli upotrebljavati za otopine diazepama, jer se više od 50% diazepama iz otopine može istaložiti na stijenke plastičnih spremnika. Brzinu istjecanja infuzijske otopine iz sustava za infuziju potrebno je češće titrirati, u skladu sa stanjem bolesnika.

Bolus injekcija omogućava puno točnije i brže titriranje doze u odnosu na sporu intravensku infuziju. Zbog toga je ona primjerenija pri liječenju akutnih stanja.

Diazepam injekcije ne treba miješati s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj otopini ili u istoj injekcijskoj štrcaljki.

Održavanje stabilnosti pripravka ne može se jamčiti ako se ne slijede ove upute.

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 ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-144897012

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.