

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

NORMABEL 2 mg filmom obložene tablete
NORMABEL 5 mg filmom obložene tablete
NORMABEL 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

NORMABEL 2 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg diazepama.
NORMABEL 5 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg diazepama.
NORMABEL 10 mg tablete: jedna tableta sadrži 10 mg diazepama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna Normabel 2 mg filmom obložena tableta sadrži 150,04 mg laktoza hidrata i 0,28 mg boje sunset yellow FCF (E110); jedna Normabel 5 mg filmom obložena tableta sadrži 147,24 mg laktoza hidrata; jedna Normabel 10 mg tableta sadrži 142,05 mg laktoza hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (NORMABEL 2 mg i 5 mg filmom obložene tablete)
Tableta (NORMABEL 10 mg tablete)
NORMABEL 2 mg filmom obložene tablete su narančaste, bikonveksne filmom obložene tablete.
NORMABEL 5 mg filmom obložene tablete su maslinasto zelene, bikonveksne filmom obložene tablete.
NORMABEL 10 mg tablete su svijetlo plave tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Diazepam je indiciran:

- u liječenju anksioznosti u odraslih
- u liječenju nesanicice udružene s anksioznošću u odraslih. Benzodiazepini su indicirani samo u težim slučajevima koji utječu na obavljanje uobičajenih dnevnih aktivnosti, odnosno dovodi do bolesnikove krajnje iscrpljenosti.
- u liječenju spazma mišića, uključujući cerebralnu spastičnost
- kao dodatak liječenju epilepsije
- kao premedikacija kod manjih kirurških zahvata.

4.2. Doziranje i način primjene

Uobičajeno 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 nesanicu, odnosno 8 do 12 tjedana u slučajevima anksioznosti, uključujući i razdoblje postupnog prekida terapije. Primjena dulja od ovih 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 produžiti 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.

- *Djeca*

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

Premedikacija

- *Odrasli*

Primjenjuje se 5 do 20 mg.

- *Djeca*

Primjenjuje se 2 do 10 mg.

Pedijatrijska populacija

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

Starije osobe

U pravilu se preporučuje primjena polovice uobičajene doze u starijih ili nemoćnih osoba.

Ovi bolesnici trebali bi se redovito kontrolirati na početku liječenja u cilju smanjivanja doze i/ili učestalosti primjene lijeka zbog prevencije predoziranja uzrokovanog njegovom akumulacijom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre treba primjenjivati manje doze.

Način primjene

Ovaj je lijek namijenjen za oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, na benzodiazepine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- teška respiratorna insuficijencija
- sindrom apneje u snu
- teška jetrena insuficijencija
- fobična ili opsesivna stanja
- kronična psihoza
- *miastenia gravis*.

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 diazepama s alkoholom i/ili lijekovima sa sedacijskim 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.).

Pozitivna anamneza za 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 lijekovima sa sedacijskim učincima na SŽS, uključujući antidepresive. 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.

Rizik kod istodobne primjene opioida

Istodobna primjena diazepama i opioida može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog ovih rizika, istodobno propisivanje opioida sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, kao što je diazepam, mora biti ograničeno za bolesnike za koje zamjenske mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se diazepam odluči propisati istodobno s opioidima, mora se primijeniti najniža učinkovita doza i trajanje liječenja mora biti što je kraće moguće (također vidjeti opće preporuke o doziranju u dijelu 4.2.).

Bolesnike se mora pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Zbog toga se strogo preporuča obavijestiti bolesnike i njihove njegovatelje (gdje je primjenjivo) kako bi bili svjesni navedenih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

Razvoj ovisnosti

Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik od ovisnosti raste s dozom i trajanjem liječenja. To se osobito odnosi na bolesnike sklone zlouporabi alkohola ili lijekova 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

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 napadaji.

Povratna nesanica 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 nesanicu, 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 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 kod 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 može primjenjivati u ovoj dobnoj skupini s krajnjim oprezom i samo onda kada druge moguće 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 rizik od padova te posljedičnog prijeloma vrata bedrene kosti.

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

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.

Potrebno je pridržavati se uobičajenih mjera opreza u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. U bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije poluvijek diazepam ostaje nepromijenjen, pa nije potrebna prilagodba doze.

Ne preporučuje se primjena benzodiazepina kao primarne terapije psihoza.

Ne smije se koristiti kao monoterapija pri liječenju 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.

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

Normabel 2 mg filmom obložene tablete sadrže boju sunset yellow FCF (E110) koja može izazvati alergijske reakcije.

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 ovome, supstrati koji su modulatori CYP3A4 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 tvarima koje imaju sedacijski učinak na SŽS kao što su antipsihotici, anksiolitici/sedativi, antidepresivi, hipnotici, antiepileptici, narkotički analgetici, anestetici, sedacijski antihistaminici i alkohol.

Bolesnici koji uzimaju diazepam moraju izbjegavati alkoholna pića (vidjeti dio 4.4.).

Vidjeti dio 4.9. s upozorenjima za druge tvari koje imaju sedacijski učinak na SŽS, uključujući alkohol.

Opioidi

Istodobna primjena opioida sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, kao što je lijek diazepam, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresijskog učinka na SŽS. Doza i trajanje istodobne primjene mora biti ograničena (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama otkrivaju neznatne učinke na fetus, dok je nekoliko studija 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 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 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

Budući da se benzodiazepini izlučuju u majčino mlijeko, benzodiazepini se ne bi smjeli primjenjivati tijekom dojenja.

4.7. Utjecaj 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, poremećena 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 pojačati svaki poremećaj i zato ga treba izbjegavati za vrijeme liječenja.

4.8. Nuspojave

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

Psihijatrijski poremećaji

Paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, iritabilnost, agresivnost, obmana, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i ostali poremećaji ponašanja mogu se pojaviti pri primjeni benzodiazepina. U slučaju pojave ovakvih nuspojava, 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 i 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).

Poremećaji živčanog sustava

Ataksija, dizartrija, otežan govor, glavobolja, tremor i omaglica. 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.

Poremećaji oka

Diplopija, zamagljen vid.

Poremećaji uha i labirinta

Vrtoglavica.

Srčani poremećaji

Zatajenje srca, uključujući srčani zastoj.

Krvožilni poremećaji

Hipotenzija, oslabljena cirkulacija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Depresija disanja, uključujući respiratorno zatajenje.

Poremećaji probavnog sustava

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

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko žutica.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Kožne reakcije.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava
Inkontinencija, retencija urina.

Pretrage

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

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Zabilježen je povećan rizik od padova i prijeloma u bolesnika koji uzimaju benzodiazepine. Rizik je povećan u bolesnika koji istodobno uzimaju sedative (uključujući alkoholna pića) te u starijih osoba.

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 omamljenost, ataksiju, dizartriju 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.

Bezodiazepini pojačavaju učinke ostalih tvari sa sedacijskim 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 putove u bolesnika s poremećajem svijesti. U slučaju istodobne ingestije i drugih lijekova, može se razmotriti gastička lavaža, 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 u isključivo strogo kontroliranim uvjetima. Flumazenil ima kratki poluvijek (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 svojstava lijeka.

Ako se pojavi ekscitacija, barbiturate ne bi trebalo primjenjivati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: derivati benzodiazepina.

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 za bjelančevine plazme (diazepam 98%). Diazepam i njegovi metaboliti prolaze krvno-moždanu i placentarnu barijeru i mogu se također naći u majčinu mlijeku u koncentracijama približnim jednoj desetini onih u majčinoj plazmi (vidjeti dio 4.6.). Prividni volumen distribucije 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 (poluvijek do 48 sati). Terminalni poluvijek 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 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

Poluvijek izlučivanja može biti produljen u novorođenčadi, starijih osoba te bolesnika s bolešću jetre. Kod poremećene funkcije bubrega poluvijek eliminacije diazepama je nepromijenjen. 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 značajnog porasta učestalosti pojave tumora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

NORMABEL 2 mg filmom obložene tablete:

Tabletna jezgra:

laktoza hidrat
povidon
kukuruzni škrob
boja sunset yellow FCF (E110)
talk
magnezijev stearat

Tabletna ovojnica:

talk
makrogol 6000
boja titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
poliakrilat, 30 postotna raspršina
boja sunset yellow FCF (E110)

NORMABEL 5 mg filmom obložene tablete:

Tabletna jezgra:

laktoza hidrat
povidon
kukuruzni škrob
talk
magnezijev stearat

Tabletna ovojnica:

talk
makrogol 6000
boja titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
poliakrilat, 30 postotna raspršina
boja quinoline yellow (E104)
boja indigo carmine (E132)

NORMABEL 10 mg tablete:

Tabletna jezgra:

laktoza hidrat
povidon
kukuruzni škrob
boja indigo carmine (E132)
talk
magnezijev stearat

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

30 (1x30) tableta u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5, 48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Normabel 2 mg filmom obložene tablete: HR-H-816382691

Normabel 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-144587637

Normabel 10 mg tablete: HR-H-519934727

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Normabel 2 mg i 5 mg filmom obložene tablete

Datum prvog odobrenja: 02.11.1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12.06.2015.

Normabel 10 mg tablete:

Datum prvog odobrenja: 30.10.1997.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12.06.2015

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Listopad, 2018.