

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

NORMABEL 10 mg/2 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula s 2 ml otopine za injekciju sadrži 10 mg diazepama.
Jedan mililitar otopine za injekciju sadrži 5 mg diazepama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna ampula sadrži 190 mg etanola (96 postotni), 6 mg benzoatne kiseline, 98 mg natrijevog benzoata, 30 mg benzilnog alkohola, 850 mg propilenglikola (vidjeti dio 4.4.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.
Otopina je bistra, bezbojna do zelenkastožute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Diazepam se koristi u liječenju:

- akutnog anksioznog stanja ili agitacije, stanja *delirium tremens* kod odraslih osoba
- akutnog spazma mišića, tetanusa kod odraslih osoba i djece
- akutnih konvulzija uključujući *status epilepticus*, konvulzija uzrokovanih trovanjem i febrilnih konvulzija kod odraslih osoba i djece.

Također, koristi se kao sedativ kod manjih kirurških i stomatoloških zahvata (premedikacija) kod odraslih osoba i djece.

4.2. Doziranje i način primjene

Uobičajeno doziranje

Za optimalan učinak, doziranje treba biti prilagođeno individualno te u skladu s težinom kliničke slike. Trajanje liječenja treba biti što kraće ovisno o indikaciji.

Odrasli

Akutna anksioznost ili agitacija i akutni mišićni spazmi

Diazepam 10 mg može se davati intravenski ili intramuskularno. Po potrebi doza se može ponoviti nakon najmanje 4 sata.

Tetanus

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

Status epilepticus ili epileptične konvulzije, konvulzije uzrokovane trovanjem

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

Preoperativna medikacija ili premedikacija

0,2 mg/kg tjelesne mase. Uobičajena doza za odrasle je 10 do 20 mg, ali mogu biti potrebne i veće doze sukladno kliničkom odgovoru na terapiju.

Starije ili nemoćne osobe

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

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena benzodiazepina u djece bez temeljite procjene potrebe za ovakvom terapijom.

Status epilepticus, konvulzije uzrokovane trovanjem, febrilne konvulzije

0,2 do 0,3 mg po kg tjelesne težine intravenski primijenjeno (ili 1 mg po godini starosti).

Preoperativna medikacija ili premedikacija

Parenteralno se može dati do 0,2 mg po kg tjelesne težine.

Ne preporučuje se primjena u novorođenčadi jer Normabel otopina za injekcije sadrži benzilni alkohol, koji može izazvati oštećenja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.4.). Također, sigurnost i djelotvornost primjene u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 mjeseci nije utvrđena.

Oštećenje funkcije jetre/bubrega

Smanjenje doze također može biti potrebno u bolesnika s poremećajem funkcije jetre ili bubrega.

Način primjene

Diazepam injekcije namijenjene su za intravensku i intramuskularnu primjenu, odnosno primjenu intravenskom infuzijom.

Intravensku injekciju treba davati polako (0,5 ml otopine u jednoj minuti) kako bi se smanjila mogućnost nuspojava. Osim u slučaju hitnosti, za vrijeme intravenske primjene diazepamama uvijek treba biti prisutna i druga osoba, a 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. Intravenska injekcija može biti povezana s lokalnim reakcijama i tromboflebitisom, te može doći do pojave venske tromboze. Kako bi se vjerojatnost za takve učinke svela na minimum, intravenske injekcije diazepamama treba dati u veliku venu *fossae antecubitalis*.

Apsorpcija intramuskularno primijenjenog diazepamama može biti varijabilna, osobito u području glutealnog mišića. Ovaj put primjene je preporučljiv jedino ako nije moguća intravenska primjena. Za upute o načinu pripreme i primjeni intravenske infuzije, vidjeti dio 6.6.

Uz pridržavanje navedenih uputa, mogućnost pojave hipotenzije i apneje bit će značajno smanjena.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, druge benzodiazepine ili na 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

Intramuskularna primjena diazepama može izazvati porast razine kreatin 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.

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

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu diazepama s alkoholom i/ili lijekovima sa sedacijskim učinkom na SZS. 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 tvarima koje depresivno djeluju na SZS, 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 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.

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.).

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, 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 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 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.

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.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 0,25 vol % etanola (alkohola) tj. 198 mg po ampuli, što odgovara 5 ml piva ili 2,1 ml vina po dozi te može biti štetno za alkoholičare. Treba uzeti u obzir kod primjene u trudnica ili dojilja, djece i u bolesnika s visokim rizikom, kao što su bolesnici s oštećenjem jetre ili epileptičari.

Ovaj lijek sadrži 15 mg/ml benzilnog alkohola. Ne smije se davati nedonoščadi i novorođenčadi. Zbog opasnosti od fatalne toksične reakcije uslijed izlaganja benzilnom alkoholu u dozi koja prelazi 90 mg/kg/dan ovaj lijek se ne treba davati dojenčadi i maloj djeci do 3. godine.

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).

Ovaj lijek sadrži benzoatnu kiselinu i natrijev benzoat. Može povećati rizik od pojave žutice kod novorođenčadi.

Treba uzeti u obzir da doze od 2,95 ml ili više sadrže više od 1 mmol (23 mg) natrija. O tomu treba voditi računa u bolesnika s ograničenim unosom natrija.

Diazepam u obliku otopine za injekciju sadrži propilenglikol. Postoje rijetki dokazi o toksičnosti propilenglikola u bolesnika koji su liječeni kontinuiranom infuzijom diazepama (npr. porast anionskog procjepa, metabolička acidoza, hiperosmolalnost, renalna insuficijencija) s potencijalnim otkazivanjem vitalnih funkcija i cirkulacijskim šokom. Toksični učinci propilenglikola također se mogu odraziti na središnji živčani sustav, primjerice kao epileptički napadaji, nereaktivnost na vanjski podražaj, tahipneja, tahikardija i dijaforeza. Vjerojatnost nastupa ovakvih simptoma veća je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, kao i u pedijatrijskoj populaciji.

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 cimetidin, ketokonazol, fluvoksamin, fluoksetin i omeprazol, koji su inhibitori CYP3A 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 peroralno 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, antidepressivi, hipnotici, antiepileptici, narkotički analgetici, anestetici, sedacijski antihistaminici i alkohol.

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

Pogledajte 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

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. Ukoliko 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 novorođenče 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 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

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

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 (vidjeti dio 4.5.).

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 nuspojave su umor, omamljenost i mišićna slabost. Ove nuspojave su ovisne o dozi i mogu potrajati do sljedećeg dana nakon primjene lijeka.

Psihijatrijski poremećaji

Paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, iritabilnost, agresivnost, obmana, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, poremećeno 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 zlouporabe benzodiazepina (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji živčanog sustava

Ataksija, dizartrija, otežan govor, glavobolja, tremor, 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, suha 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
Nepравilan 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 osoba koji uzimaju benzodiazepine. Rizik je povećan u osoba koji istodobno uzimaju sedative (uključujući alkoholna pića) i 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 nuspojave: **navedenog u Dodatku V.***

4.9. Predoziranje

Simptomi

Benzodiazepini uglavnom uzrokuju omamljenost, 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

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 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 gastrička 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 isključivo u 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 svojstva 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 je benzodiazepinski anksiolitik s anksiolitičkim, sedativnim, mišićno-relaksirajućim i antikonvulzivnim djelovanjem.

5.2. Farmakokinetička svojstva

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 nepredvidljiva, te je moguće da se postignu vršne koncentracije u plazmi koje su niže od onih nakon peroralne primjene.

Distribucija

Diazepam i njegovi metaboliti u visokom se postotku vežu za bjelančevine plazme (diazepam 98%). 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.

Diazepam i njegovi metaboliti prolaze 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 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 (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 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 eliminacije može biti produljen u novorođenčadi, starijih osoba te bolesnika s bolešću jetre. Kod poremećene funkcije bubrega poluvijek eliminacije diazepama je promijenjen. 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 pri dozama 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 diazepamima kod velikih koncentracija, koje su međutim, daleko iznad terapijskih doza za ljude.

Kancerogenost

Kancerogeni potencijal diazepamima 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

benzilni alkohol
natrijev benzoat
benzoatna kiselina
propilenglikol
etanol (96 postotni)
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, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 ampula od smeđeg stakla sa po 2 ml otopine.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Normabel 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 *status epilepticus*-a. U 500 ml infuzijske otopine treba dodati najviše 40 mg diazepamima (8 ml otopine za injekcije ili 4 ampule Normabela). Otopina treba biti svježije pripremljena i mora se primijeniti u razdoblju od šest sati.

Plastični spremnici za infuzijske otopine ne bi se smjeli upotrebljavati za otopine diazepamima zbog toga jer se više od 50% diazepamima iz otopine može istaložiti na stjenke 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.

Normabel 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.
Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

HR-H-338251570

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02.11.1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 12.06.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Listopad, 2018.