

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Apaurin 2 mg obložene tablete

Apaurin 5 mg obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Apaurin 2 mg obložene tablete

Svaka obložena tableta sadrži 2 mg diazepama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

	2 mg obložene tablete
laktoza	89,7 mg
saharoza	51,1 mg
boja Sunset Yellow FCF (E110)	0,0016 mg

Apaurin 5 mg obložene tablete

Svaka obložena tableta sadrži 5 mg diazepama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

	5 mg obložene tablete
laktoza	86,8 mg
saharoza	37,73 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Apaurin 2 mg obložene tablete: okrugle, bikonveksne, svijetlo narančaste, debljine 4,1 mm-4,6 mm.

Apaurin 5 mg obložene tablete: okrugle, bikonveksne, svijetlo zelene, debljine 3,9 mm-4,4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Apaurin obložene tablete indicirane su:

- u liječenju anksioznih stanja (napetosti, uznemirenosti, agresivnosti, straha).
- kao hipnotik za kratkotrajno liječenje nesanice. Benzodiazepini su indicirani samo u težim slučajevima nesanice koja utječe na obavljanje uobičajenih dnevnih aktivnosti, odnosno dovodi do bolesnikove krajnje iscrpljenosti.
- za ublažavanje simptoma apstinencije od alkohola.
- kao dodatna terapija pri spazmima skeletne muskulature (uključujući one koji nastaju u sklopu tetanusa)
- u liječenju epilepsije, kao dodatak drugim antikonvulzivima u prevenciji epileptičkih napadaja.
- za sedaciju bolesnika prije operativnog zahvata (u premedikaciji).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za optimalan učinak doziranje treba biti individualno prilagođeno. Liječenje treba započeti odgovarajućom najmanjom učinkovitom dozom.

Anksiozna stanja

Uobičajena doza: 2 mg 3 puta na dan.

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

Nesanica

U liječenju nesanice diazepam se primjenjuje u dozi od 4 do 10 mg navečer prije spavanja, dok se u slučaju nesanice udružene s anksioznošću primjenjuje u dozi od 5 do 15 mg navečer 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.

Sindrom ustezanja od alkohola

Za simptomatsko liječenje sindroma ustezanja od alkohola diazepam se daje peroralno u dozi od 10 mg, 3 do 4 puta tijekom prva 24 sata, a nakon toga se doza smanjuje na 5 mg, 3 do 4 puta dnevno prema potrebi.

Konvulzije i spazmi muskulature

Odrasli

Spazam muskulature: 2 do 15 mg na dan u podijeljenim dozama.

Liječenje cerebralne spastičnosti u određenim slučajevima: 2 do 60 mg na dan u podijeljenim dozama. Dodatna terapija u kontroli mišićnog spazma kod tetanusa: 3 do 10 mg/kg tjelesne mase na dan. Doza treba biti u skladu s težinom kliničke slike te se u iznimno teškim slučajevima primjenjuju veće doze. Dodatna terapija u liječenju nekih vrsta epilepsije (npr. mioklonusa): 2 do 60 mg na dan u podijeljenim dozama.

Pedijatrijska populacija

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

Kao dodatna terapija u kontroli spazma mišića kod tetanusa: doza kao za odrasle.

Premedikacija

U premedikaciji prije kirurških zahvata diazepam se daje u dozi od 5 do 20 mg za odrasle i od 2 do 10 mg za djecu 1 do 2 sata prije uvođenja u anesteziju.

Trajanje liječenja

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

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 kratkodjelujućim benzodiazepinima jer pritom može doći do pojave simptoma ustezanja.

Pedijatrijska populacija

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

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

Starije osobe

U osoba starije životne dobi u pravilu se preporučuje primjena polovice uobičajene doze.

Ti bi se bolesnici trebali redovito kontrolirati na početku liječenja u cilju smanjivanja doze i/ili učestalosti primjene lijeka radi prevencije predoziranja uzrokovanog njegovom akumulacijom. Osim toga, uslijed miorelaksirajućeg učinka u starijih osoba postoji povećan rizik od padova te posljedičnog prijeloma vrata bedrene kosti.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre treba primjenjivati manje doze.

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

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

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

Bolesnici s kroničnom respiratornom insuficijencijom

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

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

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

Preosjetljivost na druge benzodiazepine.

Miastenija gravis.

Teška respiratorna insuficijencija.

Sindrom apneje u snu.

Teška insuficijencija jetre.

Fobična ili opsesivna stanja.

Kronična psihoza.

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. Takva kombinacija može pojačati 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 Apaurina i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi poput benzodiazepina ili benzodiazepinima srodnih lijekova kao što je Apaurin s opioidima trebaju propisivati samo bolesnicima za koje nema drugih načina liječenja. Ako se donese odluka o propisivanju Apaurina istodobno s opioidima, potrebno je primijeniti najnižu

učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti najkraće moguće (vidjeti također opću preporuku za doziranje u dijelu 4.2.).

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

Ovisnost o alkoholu, lijekovima ili drugim tvarima u anamnezi

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

Razvoj tolerancije

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

Razvoj ovisnosti

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

Simptomi ustezanja

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

Povratna nesanica i anksioznost

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

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti dio 4.2.), ovisno o indikaciji te pritom ne smije biti dulje od 4 tjedna za nesanicu, odnosno od 8 do 12 tjedana u slučajevima anksioznosti, uključujući i razdoblje postupnog prekida terapije. Primjena dulja od ovog razdoblja zahtijeva ponovnu procjenu stanja bolesnika.

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 u svrhu smanjenja rizika bolesnik trebao biti siguran da će imati 7 – 8 sati neprekinutog sna (vidjeti dio 4.8.).

Psihijatrijske i "paradoksalne" reakcije

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

Posebne skupine bolesnika

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

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

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

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

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

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

Ne preporučuje se primjena benzodiazepina u primarnoj terapiji psihoza.

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

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

Laktoza

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

Saharoza

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

Boja Sunset Yellow FCF

Apaurin 2 mg obložene tablete sadrže azo boju Sunset Yellow FCF (E110) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

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

Farmakodinamičke interakcije

Pojačanje sedativnog učinka, te učinka na respiraciju i hemodinamiku može nastupiti u slučaju

istodobne primjene diazepama s tvarima koje djeluju depresorno na SŽS kao što su antipsihotici, anksiolitici/sedativi, antidepresivi, hipnotici, antiepileptici, narkotički analgetici, anestetici, sedacijski antihistaminici i alkohol (vidjeti dio 4.9.).

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

Opioidi

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni diazepama u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama otkrivaju neznatne učinke na fetus, dok je nekoliko ispitivanja zabilježilo kasnije poremećaje u ponašanju mladunčadi zbog intrauterine izloženosti.

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

Ako se zbog određene indikacije lijek mora primijeniti tijekom zadnje faze trudnoće ili tijekom poroda, zbog farmakološkog djelovanja diazepama mogu se očekivati određeni učinci na 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 razvoja simptoma ustezanja u postnatalnom razdoblju.

Dojenje

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

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

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

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

4.8. Nuspojave

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

Poremećaji živčanog sustava

Ataksija, dizartrija, otežan govor, glavobolja, tremor, vrtoglavica. Primjenom terapijskih doza može se

pojaviti anterogradna amnezija, iako se rizik povećava uz primjenu većih doza lijeka. Amnestički učinak može biti povezan s neprikladnim ponašanjem.

Psihijatrijski poremećaji

Paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, obmana, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i ostali poremećaji ponašanja mogu se pojaviti pri primjeni benzodiazepina. U slučaju pojave ovakvih neželjenih reakcija, liječenje se mora prekinuti. Uglavnom se pojavljuju u djece i u starijih osoba.

Konfuzija, emocionalna tupost, smanjena budnost, depresija, povećanje ili smanjenje libida.

Dugotrajna primjena (čak u terapijskim dozama) može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Prekid liječenja može imati za posljedicu simptome ustezanja ili povratni (*rebound*) učinak (vidjeti dio 4.4.). Zabilježeni su slučajevi zlorabe benzodiazepina (vidjeti dio 4.4.).

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

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

Poremećaji probavnog sustava

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

Poremećaji oka

Diplopija, zamagljen vid.

Krvožilni poremećaji

Hipotenzija, oslabljena cirkulacija.

Pretrage

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

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Inkontinencija, retencija urina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Kožne reakcije.

Poremećaji uha i labirinta

Vrtoglavica.

Srčani poremećaji

Insuficijencija srca, uključujući srčani zastoj.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Depresija disanja, uključujući respiratornu insuficijenciju.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko žutica.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Simptomi

Benzodiazepini uglavnom uzrokuju pospanost, ataksiju, dizatriju i nistagmus. Predoziranje samim

diazepamom rijetko kada dovodi do životne ugroženosti, premda može izazvati arefleksiju, apneju, hipotenziju, kardiorespiratornu depresiju i komu. Eventualna pojava kome obično traje nekoliko sati, ali može biti produljenog i cikličkog karaktera, osobito u starijih osoba. Respiratorna depresija, koja se može pojaviti uz benzodiazepine, ozbiljnija je u bolesnika s respiratornom bolešću.

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

Liječenje

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

Daljnja apsorpcija trebala bi se spriječiti primjenom odgovarajućih metoda, npr. primjenom aktivnog ugljena unutar 1 do 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 lavaža želuca, iako ovo nije rutinska mjera liječenja.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Smanjenje koncentracije u plazmi nakon peroralne primjene odvija se u dvije faze. Nakon početne brze i opsežne distribucijske faze slijedi produljena završna faza izlučivanja, s poluvremenom eliminacije do 48 sati. Poluvrijeme eliminacije aktivnog metabolita N-desmetildiazepama iznosi do 100 sati. Diazepam i njegovi metaboliti izlučuju se uglavnom urinom, pretežno u konjugiranim oblicima. Klirens diazepama je 20 – 30 ml/min. Višekratno doziranje dovest će do akumulacije lijeka i

njegovih metabolita. Potrebna su 2 tjedna za postizanje dinamičke ravnoteže, a koncentracije metabolita mogu biti veće od koncentracija samog diazepama.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

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

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

Laktoza hidrat

Kukuruzni škrob

Povidon

Talk

Magnezijev stearat

Film ovojnica za 2 mg obložene tablete:

Saharoza

Arapska guma

Talk

Boja Sunset Yellow FCF (E110)

Farmaceutski voskovi (karnauba vosak, bijeli vosak, šelak)

Film ovojnica za 5 mg obložene tablete:

Saharoza

Arapska guma

Talk

Boja kinolin žuta (E104)

Boja indigotin (E132)

Farmaceutski voskovi (karnauba vosak, bijeli vosak, šelak)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (Al/PVC): 30 obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

Apaurin 2 mg obložene tablete: HR-H-811257529

Apaurin 5 mg obložene tablete: HR-H-297084100

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05.05.1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06.08.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Kolovoz, 2019.