

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ Apaurin 10 mg/2 ml otopina za injekciju
diazepam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne supstance:

- etanol: 170,75 mg/2 ml
- benzilni alkohol: 31,4 mg/2 ml
- propilenglikol: 828 mg/2 ml
- benzoatna kiselina: 4,4 mg/2 ml
- natrijev benzoat: 97,6 mg/2 ml
- natrij: 1 mmol (23 mg)/2,95 ml

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina za injekciju je bistra, žućkasta ili zelenkasto-žućkasta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Anksioznost

Benzodiazepini su indicirani samo za liječenje teških poremećaja koji ograničavaju aktivnost pacijenta ili ga izlažu značajnom stresu.

Parenteralno

Apaurin je indiciran za liječenje umjerenih do teških slučajeva agitacije, anksioznosti i duševne napetosti.

Preoperacijski lijek

Apaurin je indiciran za bazalnu sedaciju u bolesnika sa anksioznošću ili stresom, za uvođenje u anesteziju i sedaciju prije dijagnostičkih zahvata, operativnih i endoskopskih postupaka (kateterizacija srca).

Odvikavanje od alkohola

U bolesnika koji se odvikavaju od konzumiranja alkohola Apaurin je koristan za ublažavanje uznemirenosti, panike, tremora i halucinacija (delirijum tremens).

Antikonvulzivna terapija

Akutno liječenje statusa epilepticusa, teških grčeva i tetanusa, i kao drugu liniju liječenja preeklampsije i eklampsije (ako magnezijev sulfat nije dostupan ili ako se epileptički napadi nastavljaju usprkos primjeni magnezijevog sulfata). U tom slučaju ljekar će procijeniti mogući rizik za fetus u odnosu na terapijsku korist za majku.

Grčevi mišića

Apaurin se koristi za liječenje refleksnih mišićnih grčeva uslijed lokalne traume (ozljeda, upala).

Također se može upotrijebiti za suzbijanje bolesti uzrokovanih grčenjem spinalnih i supraspinalnih internurona, kao što je cerebralna paraliza i paraplegije, također i sindroma athetosis i generalizirane ukočenosti.

4.2 Doziranje i način primjene

Odobreno
ALMBIH
17.6.2024.

Doziranje mora biti individualno u skladu sa potrebama svakog pacijenta posebno i treba ga početi sa najmanjim mogućim efektivnim dozama, posebno kod djece, starije populacije i iscrpljenih osoba ili onih sa bolesti jetre ili niskim nivoem serumskog albumina.

Doziranje

Odrasli:

Akutna umjerena do teška anksioznost

Diazepam 2-10 mg može se davati intravenski ili intramuskularno. Po potrebi doza se može ponoviti nakon 3-4 sata. Niža doza od preporučene se treba koristiti kod starijih pacijenata i pacijenata sa oštećenom bubrežnom i/ili jetrenom funkcijom.

Alkoholna apstinencija

10 mg dajemo intravenozno ili intramuskularno, a po potrebi ponovimo lijek u dozi 5-10 mg svaka 3-4 sata ili 0.1 do 0.2 mg/kg intravenozno ponavljajući svakih 8 sati do prestanka simptoma. Nakon toga preporučuje se nastavak sa oralnom terapijom.

Premedikacija

Odrasli: 10 mg do 20 mg jedan sat prije planirane operacije.

Djeca starija od 5 godina: 0,1 mg do 0,2 mg na kilogram tjelesne mase intramuskularno.

Uvođenje u anesteziju

0,2 mg do 0,5 mg na kilogram tjelesne mase polako intravenozno.

Sedacija prije zahvata

Odrasli: 10 mg do 20 mg polako intravenozno (5 mg početno i 2,5 mg svakih 30 sekundi do spuštanja očnih kapaka preko pola zjenice). Kod gojaznih pacijenata doza je 30 mg intravenozno.

Djeca, starija od 5 godina: 0,1 mg do 0,2 mg na kilogram tjelesne mase polako intravenozno.

Status epilepticus ili epileptične konvulzije

0,15 mg do 0,25 mg na kg tjelesne mase intravenski ponavljano u intervalima od 10 do 15 minuta ako je potrebno, ili putem kontinuirane infuzije (najveća je doza 3 mg na kg tjelesne mase tokom 24 sata).

Tetanus

0,1 mg do 0,3 mg na kilogram tjelesne mase polako intravenozno u razmacima od 1 do 4 sata ili u infuziji kap po kap 3 mg do 4 mg na kilogram tjelesne mase tokom 24 sata.

Preeklampsija i eklampsija

U slučaju konvulzivnosti ili ako postoji rizik od napada, a magnezijev sulfat nije dostupan, daje se 10 mg do 20 mg intravenskom injekcijom. Ako su potrebne dodatne doze, one se mogu davati intravenoznom injekcijom ili kontinuiranom intravenskom infuzijom, do maksimalno 100 mg u periodu od 24 sata. Doza od 100 mg je ukupna doza koja se može davati u rasponu od 24 sata; ta se doza ne smije primjenjivati kao jedna intravenska injekcija nego kao niz sporih intravenoznih injekcija ili kao kontinuirana intravenozna infuzija. Ako epileptički napadi nastave unatoč primjeni magnezijevog sulfata, diazepam se može davati u dozi od 5 mg do 10 mg po intravenoznoj injekciji.

Akutni mišićni spazmi

5 mg do 10 mg intravenozno ili intramuskularno, ponoviti ako je potrebno nakon 3-4 sata.

Posebne populacije:

Stariji bolesnici:

Stariji ili iscrpljeni bolesnici trebaju primiti najviše pola uobičajene doze. Ove pacijente treba redovno pratiti na početku terapije u cilju minimiziranja doze ili učestalosti primjene, te u cilju prevencije od kumulacije predoziranja.

Djeca:

Benzodiazepini se ne trebaju koristiti bez prethodne pažljive procjene indikacije.

Oštećenje jetre:

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

Novorođenčad:

Odobreno
ALMBIH
17.6.2024.

Ne preporučuje se; doza nije utvrđena i Apaurin otopina za injekcije sadržava benzilni alkohol, kojeg treba izbjegavati u injekcijama za novorođenčad.

Način primjene

Intramuskularno davanje: Lijek injiciramo duboko u mišić.

Intravenozno davanje: Lijek injiciramo strogo intravenozno, veoma polako, 0,5 - 1 ml u minuti, u velike vene. Pretjerano brza primjena može dovesti do apneje. Kada se primjenjuje intravenozna aplikacija, preporučljivo je iskoristiti mogućnosti ventilacijskog sistema. Po svaku cijenu treba izbjeći intraarterijsku injekciju.

Infuzije: Apaurin otopina za injekciju može se primjenjivati sa slijedećim infuzijskim otopinama: 0.9% NaCl, 5.5% glukoza ili 10% glukoza. Apaurin injekcije ne smijemo miješati ili razrijeđivati s drugim otopinama lijekova u istoj štrcaljki ili infuzijskoj boci.

Postoje dokazi da se diazepam može adsorbirati na plastične vrećice za infuziju i infuzijske setove koji sadrži PVC. Ta adsorpcija dovodi do smanjenja koncentracije diazepama za 50% ili više, a posebno kada je pripremljena vrećica za infuziju pohranjena na 24 sata ili više u toplim uslovima okoline ili kod primjene dugih infuzijskih cijevi ili niske stope infuzije. Stoga je potrebno izbjeći korištenje vrećica i setova za infuziju koje sadrže PVC kada se primjenjuje diazepam. Potrebno je poduzeti mjere u cilju prebacivanja vrećica i setova za infuziju koje sadrže PVC na one koje ne sadrže PVC.

Kada dođe do prestanka akutnih simptoma, terapija diazepamom se treba nastaviti oralnom primjenom, ako je potrebno.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na diazepam ili neku od pomoćnih supstanci navednih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na druge benzodiazepine.
- Miastenija gravis.
- Teška respiratorna insuficijencija.
- Sindrom apneje u snu.
- Teška jetrena insuficijencija

Izbjegavajte primjenu injekcije u novorođenčadi (sadržava benzilni alkohol).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Istovremena primjena alkohola/supstanci sa sedacijskim učinkom na CNS

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu diazepama s alkoholom i/ili lijekovima sa sedacijskim učinkom na CNS. Ovakva kombinacija može povećati kliničke učinke diazepama s mogućom pojavom teške sedacije te kliničkom manifestacijom depresije disanja i negativnog učinka na kardiovaskularni sistem (vidjeti dio 4.5).

Rizik od istovremene primjene opioida

Istovremena primjena Apaurin i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istovremeno propisivanje opioida i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi poput Apaurina treba biti samo kod pacijenta za koje alternativne mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju Apaurina istovremeno s opioidima, treba koristiti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti također preporuku za opštu dozu u poglavlju 4.2).

Treba pažljivo pratiti kod pacijenata znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu, preporučuje se da se informišu bolesnici i njihovi skrbnici (gdje je to primjenjivo) kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti odjeljak 4.5).

Pozitivna anamneza za ovisnost o alkoholu, lijekovima ili drugim supstancama

Diazepam bi trebalo uz izuzetni oprez primjenjivati u bolesnika s anamnestičkim podatkom za ovisnost o alkoholu, lijekovima ili drugim supstancama. Primjenu diazepama potrebno je izbjegavati u bolesnika koji su ovisni o CNS antidepresivima uključujući alkohol. Iznimka od ovoga je liječenje akutnog apstinencijskog sindroma.

Prilikom primjene Apaurin otopine za injekcije, posebno intravenozno, kod starijih pacijenata, izrazito iscrpljenih pacijenata, i pacijenata sa oslabljenim kapacitetom pluća ili srca, treba obratiti posebnu pažnju na mogućnost pojave apneje i/ili srčanog aresta.

Molim vas, nemojte koristiti manje vene za injekciju. Konkretnije, apsolutno je potrebno izbjeći arterijsku injekciju jer može doći do ektravazacije kao što je venska tromboza, flebitis, lokalna iritacija, znojenje ili rjeđe, vaskularnih lezija, posebno nakon brze primjene.

U starijih ili oslabljenih pacijenata primjenjuju se niže doze.

Uobičajene mjere opreza treba poduzeti u liječenju bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili jetre.

Razvoj tolerancije

Određeni gubitak učinkovitosti benzodiazepina može se razviti nakon kontinuirane primjene diazepama.

Razvoj ovisnosti

Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti (vidjeti dio 4.8). Rizik od ovisnosti raste s dozom i trajanjem liječenja. To se osobito odnosi na bolesnike sklone alkoholu ili ovisnosti o drogama.

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 napadi (vidjeti dio 4.8).

Povratna insomnija i anksioznost

Prolazni sindrom pri čemu se simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinima vraćaju u pojačanom obliku, može nastati prilikom prestanka liječenja. To može biti popraćeno i drugim reakcijama, uključujući promjene raspoloženja, anksioznost ili poremećaje spavanja, te uznemirenost. Budući da je rizik od simptoma odvikavanja/povrata simptoma veći nakon naglog prekida liječenja, preporučuje se postepeno smanjivanje doze.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja treba biti što je moguće kraće (vidjeti dio 4.2), ovisno o indikaciji. Produžavanje liječenja ne treba se odvijati bez ponovne evaluacije stanja pacijenta.

Korisno je obavijestiti pacijenta o tome prilikom započinjanja terapije ograničenog trajanja i objasniti tačno kako će se doza postepeno smanjivati. Osim toga, važno je da bolesnik bude svjestan mogućnosti povrata simptoma, da bi se smanjila anksioznost zbog nastalih simptoma ako se oni pojave tokom prekidanja terapije.

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.

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. Vjerovatnije je da će se pojaviti u djece i starijih bolesnika. Ako se pojave spomenuti simptomi, treba prekinuti primjenu lijeka.

Posebne skupine bolesnika

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. Trajanje liječenja u pedijatrijskih bolesnika starijih od 6 mjeseci mora biti svedeno na minimum.

Starije i drugim bolestima oslabljene osobe moraju uzimati manje doze lijeka. Preporučuje se primjena manjih doza u bolesnika s hroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika za pojavu depresije disanja.

Benzodiazepini nisu indicirani u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre jer mogu ubrzati nastanak

Odobreno
ALMBIH
17.6.2024.

encefalopatije.

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). Kod pacijenata sa depresijom, diazepam jedino djeluje kao anksiozna komponenta, tako da sam po sebi nije namijenjen terapiji depresije, i može eventualno otkriti neke njene znakove.

Korištenje flumazenila (benzodiazepinskog antagoniste) u epileptičnih bolesnika koji primaju dugotrajno liječenje s diazepamom (ili nekim drugim benzodiazepinom) nije preporučljivo, jer nagli prekid zaštitnog efekta benzodiazepina može dovesti do pogoršanja konvulzija u epileptičnih pacijenata, iako benzodiazepinski antagonisti pokazuju blagi antikonvulzivni efekat.

Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka

Ovaj lijek sadrži 10,6 vol % etanola (alkohola) tj. 170,75 mg po ampuli, što odgovara 21,5 ml piva, 8,9 ml vina po dozi. On šteti onima koji imaju bolesti jetre, trpe od alkoholizma, epilepsije, a isto tako šteti trudnicama i djeci.

Jedna ampula (2 ml) sadrži 31,40 mg benzilalkohola. 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.

Apaurin 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 tome treba voditi računa u bolesnika ograničenim unosom natrija.

Apaurin sadrži propilenglikol. Može uzrokovati alkoholu slične simptome.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Alkohol: pojačano sedativno ili depresorno dejstvo na respiraciju ili CNS tokom istovremene primjene sa diazepamom. Istovremenu primjenu treba izbjegavati.

Opšti anestetici i narkotički analgetici: pojačana sedacija ili respiratorna i kardiovaskularna depresija. Ako se takvi lijekovi sa centralnim depresornim dejstvom daju parenteralno zajedno sa intravenskim diazepamom, može doći do teške respiratorne i kardiovaskularne depresije; neophodan je pažljiv nadzor.

Kada se diazepam primjenjuje intravenski istovremeno sa narkotičkim analgetikom (npr. fentanil), preporučuje se davanje diazepama nakon analgetika i pažljivo titriranje doza u skladu sa potrebama pacijenta. Premedikacija sa diazepamom može smanjiti dozu derivata fentanila koja je potrebna za indukciju anestezije.

Opioidi

Istovremena primjena sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je Apaurin s opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog dodatnog CNS depressivnog učinka. Doziranje i trajanje istovremene primjene treba ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Antibakterijski lijekovi: lijekovi koji remete metabolizam posredovan enzimima jetre (izoniazid i u manjoj mjeri eritromicin) mogu smanjiti klirens diazepama i pojačati njegovo dejstvo. Poznati induktori enzima jetre, npr. rifampicin, mogu povećati klirens benzodiazepina.

Antidepresivi: pojačana sedacija ili depresija respiracije ili CNS-a prilikom istovremene primjene sa mirtazapinom ili tricikličnim antidepresivima. Fluoksetin ili fluvoksamin povećavaju koncentraciju diazepama u plazmi.

Antiepileptici: pojačana sedacija ili respiratorna i kardiovaskularna depresija. Poznati induktori enzima jetre, na primjer karbamazepin, fenobarbital i fenitoin, mogu povećati klirens benzodiazepina, ali uprkos enzimskoj stimulaciji, efekat dodavanja ovih antiepileptika može biti pojačanje sedacije indukovane benzodiazepinima. Nivoi fenitoina u serumu se mogu povećati, smanjiti ili ostati nepromijenjeni. Pored toga, fenitoin može prouzrokovati smanjenje nivoa diazepama u serumu. Konkomitantna primjena natrijum valproata može povećati nivo diazepama u serumu, sa pratećom pospanošću.

Antihistaminici: pojačana sedacija ili respiratorna ili kardiovaskularna depresija pri primjeni sa sedativnim antihistaminicima.

Antihipertenzivi: pojačano hipotenzivno dejstvo pri konkomitantnoj primjeni sa ACE inhibitorima, beta blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala ili hidralazinom. Pojačan sedativni efekat uz alfa blokatore i možda moksonidin.

Antipsihotici: pojačana sedacija ili respiratorna i kardiovaskularna depresija. Povećanje koncentracije zotepina u plazmi. Izražena hipotenzija, kolaps, respiratorna depresija, potencijalno fatalan respiratorni

arest i nesvjestica su prijavljeni kod manjeg broja pacijenata koji su istovremeno primjenjivali benzodiazepine i klorzapin. Prilikom započinjanja terapije klorzapinom kod bolesnika koji uzimaju benzodiazepine savjetuje se oprez. Povećan rizik od hipotenzije, bradikardije i respiratorne depresije prilikom istovremene primjene parenteralnih benzodiazepina sa intramuskularnim olanzapinom.

Antiviroci: pokazano je da amprenavir, ritonavir i sakvinavir smanjuju klirens benzodiazepina i da mogu pojačati njegovo djelovanje, uz rizik od ekstremne sedacije i respiratorne depresije - izbjegavati istovremenu primjenu.

Anksiolitici: pojačana sedacija ili respiratorna i kardiovaskularna depresija pri primjeni sa drugim anksioliticima.

Digoksin: smanjen klirens digoksina.

Disulfiram: poznato je da smanjuje klirens i može pojačati dejstvo benzodiazepina.

Diuretici: pojačan hipotenzivni efekat pri istovremenoj primjeni benzodiazepina i diuretika.

Dopaminergički lekovi: diazepam može prouzrokovati inhibiciju levodope.

Hipnotici: pojačana sedacija ili respiratorna i kardiovaskularna depresija.

Lofeksidin: pojačana sedacija ili respiratorna i kardiovaskularna depresija.

Mišićni relaksansi: pojačano depresivno dejstvo na CNS uz baklofen i tizanidin.

Nabilon: pojačana sedacija ili respiratorna i kardiovaskularna depresija.

Nikotin: pušenje ubrzava metabolizam diazepama.

Nitrat: pojačano hipotenzivno dejstvo pri istovremenoj primjeni benzodiazepina sa nitratima.

Oralni kontraceptivi: smanjuju klirens benzodiazepina i mogu pojačati njegovo dejstvo.

Sedativi: pojačana sedacija ili respiratorna i kardiovaskularna depresija.

Natrijum oksibat: pojačano depresorno dejstvo natrijum oksibata na CNS pri istovremenoj primjeni sa benzodiazepinima.

Lijekovi za liječenje ulkusa: pokazano je da cimetidin, omeprazol i esomeprazol smanjuju klirens benzodiazepina i da mogu pojačati njihovo dejstvo.

Ksantini: teofilin ubrzava metabolizam diazepama. Kofein smanjuje sedativne efekte diazepama.

Sedativni efekti diazepama poništavaju se istovremenom primjenom aminofilina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ako se lijek propisuje ženi u fertilnoj dobi, treba je upozoriti da se obrati svom ljekaru radi prekida terapije ako planira trudnoću ili sumnja da je zatrudnjela.

Ako se zbog određene indikacije lijek mora primijeniti tokom zadnje faze trudnoće ili tokom poroda, zbog farmakološkog djelovanja diazepama mogu se očekivati određeni učinci na novorođenče kao što su hipotermija, hipotonija i umjerena depresija disanja.

Nadalje, djeca majki koje su kontinuirano uzimale benzodiazepine tokom posljednjeg razdoblja trudnoće mogu razviti fizičku ovisnost, a postoji i rizik od razvoja simptoma ustezanja u postnatalnom razdoblju. Zbog toga, potrebno je biti jako oprezan prilikom primjene Apaurina tokom poroda, pošto pojedinačne visoke doze dovode do nepravilnosti u srčanom ritmu fetusa i hipotonije, smanjene sukcije, umjerene hipotermije i respiratorne depresije kod novorođenčadi. Treba naglasiti da u novorođenčadi još nije u potpunosti razvijen enzimski sistem koji sudjeluje u metabolizmu i eliminaciji lijeka (osobito u nedonoščadi).

Dojenje

Diazepam se izlučuje u majčino mlijeko. Njegova primjena je kontraindicirana prilikom dojenja.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rad na mašinama

▲ Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Apaurin značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rad na mašinama. Tokom liječenja zabranjeno je upravljati motornim vozilima ili mašinama.

Sedacija, amnezija, nedovoljna koncentracija i nedovoljna mišićna funkcija mogu nepovoljno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Ako dođe do skraćanja duljine sna, povećava se vjerovatnoća 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 su umor, pospanost i slabost mišića i obično su povezane sa dozom. Javljaju se

pretežno na početku liječenja i obično nestaju s produženom primjenom lijeka.

Poremećaji nervnog sistema

Ataksija, dizatrija, otežan govor, glavobolja, tremor, vrtoglavica. Kod 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.

Ovisnost

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 zloupotrebe benzodiazepina (vidjeti dio 4.4).

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Zabilježen je povećan rizik od padova i preloma kod pacijenata koji uzimaju benzodiazepine. Rizik neželjenih reakcija je veći kod pacijenata koji uzimaju i druge sedativne lijekove (uključujući alkohol) i kod starijih pacijenata.

Poremećaji probavnog sistema

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 sistema

Inkontinencija, retencija urina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Najčešće kožne reakcije su osip, urtikarija, svrbež, erimatozni osip. U većini slučajeva ove reakcije nisu bili teške.

U većini slučajeva povezanih s ozbiljnim kožnim reakcijama (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i eritema multiforme), istovremena primjena lijeka je bila u korelaciji sa bolesnicima sa lošim opštim stanjem organizma.

Poremećaji uha i labirinta

Vrtoglavica.

Srčani poremećaji

Insuficijencija srca, uključujući srčani zastoj.

Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsta

Depresija disanja, uključujući respiratornu insuficijenciju.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko žutica.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Venska tromboza, flebitis, iritacija na mjestu uboda, lokalna oteklina ili rijetko vaskularne promjene, pogotovo nakon brze intravenske primjene. Injekcija se treba aplicirati u male vene, uvijek je potrebno spriječiti arterijsku injekciju ili ektravazaciju. Intramuskularno ubrizgavanje može izazivati lokalnu bol ponekad praćenu eritemom na mjestu primjene.

Primjećena je pojava kardio-respiratorne depresije prilikom rektalne primjene diazepama.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Benzodiazepini uglavnom uzrokuju pospanost, ataksiju, dizatriju i nistagmus. Samostalno predoziranje 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 produženog 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 CNS, 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 CNS.

Ako nastupi teška depresija CNS-a, potrebno je razmotriti primjenu flumazenila koji je antagonist benzodiazepina. Njegova primjena provodi se isključivo u strogo kontroliranim uvjetima. Flumazenil ima kratko poluvrijeme (oko 1 sat), pa je nakon prestanka njegovog djelovanja bolesnika potrebno nadzirati. Flumazenil se primjenjuje uz poseban oprez u slučaju istovremene 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. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: anksiolitici, ATK oznaka: N05BA01

Mehanizam djelovanja

Diazepam pokazuje anksiolitičko, sedativno, mišićno-relaksirajuće i antikonvulzivno djelovanje preko specifičnih benzodiazepinskih receptora i receptora GABA, olakšavajući aktivnost gama-aminobuterne kiseline (GABA), glavnog inhibitornog neurotransmitera u mozgu.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Apsorpcija nakon intramuskularne primjene je potpuna, ali ne i uvijek brža od oralne primjene.

Raspodjela

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

**Odobreno
ALMBIH
17.6.2024.**

Diazepam i njegovi metaboliti prolaze krvno-moždano i placentarnu barijeru i mogu se također naći u majčinu mlijeku u koncentracijama približnim jednoj desetini onih u majčinoj plazmi (vidjeti dio 4.6). Volumen distribucije doseže 0,8-1,01/kg u stanju dinamičke ravnoteže. Distribuciono poluvrijeme života iznosi 3 sata.

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.

Izlučivanje

Smanjenje koncentracije u plazmi nakon intravenozne primjene odvija se u dvije faze: nakon početne brze i opsežne distribucijske faze slijedi produljena završna faza izlučivanja (poluvrijeme do 48 sati). Poluvrijeme izlučivanja 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.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Uticaj na plodnost

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 tokom razdoblja parenja, te tokom 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

Muški miševi koji su primali diazepam na dijeti su pokazali povećanu incidencu tumora jetre.

Karcinogenost

Studije nisu pokazale kancerogenu aktivnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Etanol

Benzilni alkohol

Propilenglikol

Benzoatna kiselina

Natrijev benzoat

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.

Odobreno
ALMBIH
17.6.2024.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula (staklo, tip Ph. Eur. I): 10 ampula (2 x 5 ampula po 2 ml otopine za injekciju u blister pakovanju), u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Apaurin injekcije ne smiju se miješati s otopinama drugih lijekova u istoj brizgalici ili infuzijskoj boci. Otopina za infuziju (5-10% glukoza ili 0,9% otopina natrijevog hlorida) priprema se neposredno prije korištenja. Infuzijskoj tekućini (najmanje 250 ml) dodaje se sadržaj ampule odjednom (najviše 2 ampule istovremeno), dobro promiješa i odmah upotrijebi.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

▲ Apaurin, otopina za injekcije, 10 mg/2 ml, 10 x 2ml: 04-07.3-2-4210/23 od 17.06.2024. godine

Datum revizije sažetka: 17.06.2024. godine

**Odobreno
ALMBIH
17.6.2024.**