

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Apaurin
5 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 5 mg diazepamu.
Každá ampulka (2 ml roztoku) obsahuje 10 mg diazepamu.

Pomocné látky so známym účinkom: etanol, propylénglykol, benzylalkohol, benzoát sodný, kyselina benzoová.

Tento liek obsahuje 170,75 mg etanolu v každej ampulke, čo zodpovedá 85,38 mg v jednom ml.
Tento liek obsahuje 31,40 mg benzylalkoholu v každej ampulke, čo zodpovedá 15,7 mg v jednom ml.
Tento liek obsahuje 4,40 mg kyseliny benzoovej v každej ampulke, čo zodpovedá 2,20 mg v jednom ml.
Tento liek obsahuje 97,60 mg benzoátu sodného v každej ampulke, čo zodpovedá 48,80 mg v jednom ml.
Tento liek obsahuje 828 mg propylénglykolu v každej ampulke, čo zodpovedá 414 mg v jednom ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry slabožltý alebo zelenkavožltý injekčný roztok.
Hodnota pH 6,2 – 6,9.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Indikácie Apaurinu sú:
Akútna anxieta a agitovanosť, syndrómy akútneho vynechania alkoholu (delírium tremens), epilepsia, tetanus, akútny centrálny a periférny svalový spazmus.

Anestézia

Premedikácia, indukcia anestézie, kardioverzia, malé chirurgické zákroky, endoskopia.

Pôrodníctvo

Zmiernenie pôrodných bolestí, pri placenta previa, eklampsia a preeklampsia.

Apaurin je indikovaný dospelým a deťom vo veku od 6 mesiacov alebo starším.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa musí prispôbiť individuálne. Pri akútnych stavoch sa môže dávka opakovať po 1 hodine, ale zvyčajný interval medzi dávkami je 4 hodiny. U starších a oslabených pacientov sa odporúča nižšia dávka (2 mg až 5 mg), ktorá sa môže pomaly zvyšovať pri súbežnom podávaní iných sedatív.

Akútna anxieta alebo agitovanosť

Dávka 10 – 20 mg diazepamu sa podáva intramuskulárne, v závažných prípadoch veľmi pomaly intravenózne. V niektorých prípadoch, na základe závažnosti príznakov, sa môže intramuskulárna alebo intravenózna dávka zvýšiť až na 30 mg. V liečbe možno pokračovať s 10 mg dávkou podávanou 3 – 4-krát denne.

Delírium tremens

Podáva sa intramuskulárne 10 mg 3 – 4-krát denne. V prípade potreby možno dávku aplikovať veľmi pomaly intravenózne.

Epilepsia

Začiatková dávka u dospelých je 10 – 30 mg a u detí 2 – 10 mg, ktorá sa podáva pomaly intravenózne. Ak je to potrebné, dávka sa opakuje po 30 až 60 minútach a potom po 4 hodinách. Maximálna denná dávka nemá prekročiť 80 – 100 mg. Ak kŕče prestanú alebo sú slabšie, injekcie sa môžu podávať intramuskulárne v 4 – 6 hodinových intervaloch počas niekoľkých dní. Po skončení ataku sa môže intramuskulárne podať dospelým 10 mg a deťom 5 mg diazepamu, aby sa zabránilo ďalším záchvatom.

Akútny svalový spazmus, tetanus

Podáva sa 10 mg intramuskulárne alebo na úvod intravenózne 3 – 4-krát denne. Liečba tetanu v závislosti od závažnosti môže vyžadovať vyššie dávky.

Pôrodnictvo

Preeklampsia:

Na začiatku sa podáva 10 až 20 mg pomaly intravenózne, následne 5 mg až 10 mg perorálne 3-krát denne.

Eklampsia:

Na začiatku sa podáva 10 mg pomaly intravenózne, následne infúziou až do 100 mg počas 24 hodín.

Placenta previa:

Podáva sa 10 až 20 mg pomaly intramuskulárne alebo intravenózne. V prípade potreby sa dávka môže opakovať.

Pôrodné bolesti:

Podáva sa 10 až 20 mg intravenózne alebo intramuskulárne, ak je cervix dilatovaný na dva alebo tri prsty.

Anestézia, diagnostika, premedikácia

Podáva sa 10 až 20 mg intramuskulárne (deti 2 – 10 mg) hodinu pred plánovaným zákrokom.

Indukcia anestézie

Podáva sa pomaly intravenózne 0,2 mg až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti.

Kardioverzia, endoskopia, rádiologické vyšetrenie a malé chirurgické zákroky

Podáva sa 10 až 30 mg pomaly intravenózne (deti 0,1 mg až 0,2 mg/kg telesnej hmotnosti).

Pediatrická populácia

U detí sa pri všetkých indikáciách musia stanoviť dávky, pričom treba vziať do úvahy telesnú hmotnosť, vek, celkový stav a individuálnu odpoveď.

Deti od 6 do 12 mesiacov: 1,5 – 2,5 mg (0,3 – 0,5 ml)

Deti od 1 do 6 rokov: 2,5 – 5 mg (0,5 – 1 ml)

Deti od 7 do 13 rokov: 5 – 10 mg (1 – 2 ml)

Spôsob podávania

Intramuskulárne podávanie: Injekcia lieku sa podá hlboko do svalu.

Intravenózne podávanie: Liek sa podáva prísne intravenózne, veľmi pomaly, do veľkých žíl, maximálne 5 mg (1 ml) za 1 minútu.

Infúzia: Roztok pre infúziu (5 až 10 % roztok glukózy alebo 0,9 % roztok NaCl) pripravte bezprostredne pred podaním. Pridajte obsah ampúl (nie viac ako 2 ampuly naraz) do infúzneho roztoku (nie menej ako 250 ml), dôkladne premiešajte a bezprostredne podajte.

Apaurin injekcie sa nesmú riediť alebo miešať s inými roztokmi liekov v rovnakej striekačke alebo infúznej fľaši.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo, iné benzodiazepíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- akútny glaukóm s ostrým uhlom
- akútna respiračná nedostatočnosť
- myasténia gravis
- akútna intoxikácia alkoholom, hypnotikami, analgetikami a inými psychotropnými látkami
- kóma
- prvý trimester gravidity
- dojčenie.

Relatívne kontraindikácie:

So zvýšenou opatrnosťou podávajte v prípade spánkového apnoe, kardiorespiračnej insuficiencie. Druhý trimester gravidity.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba Apaurinom sa má začať opatrne a postupne u starších pacientov, detí a pacientov s organickými zmenami centrálného nervového systému, nakoľko existujú veľké rozdiely v individuálnej tolerancii.

Pri chronických pľúcnych ochoreniach je potrebná opatrnosť, pretože tieto ochorenia môžu exacerbovať.

Dôsledné monitorovanie sa odporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a pečene, so závažným srdcovým zlyhávaním, psychózami, u pacientov závislých od alkoholu alebo od psychotropných látok.

Deťom do 6 mesiacov sa môže podávať tento liek iba v urgentných prípadoch.

Intramuskulárne podávanie diazepam (ale nie perorálne alebo intravenózne) môže podobne ako intramuskulárne podávanie množstva iných liekov, vyvolať vzostup sérovej kreatinínfosfokinázy, s maximom v rozmedzí 12 a 24 hodín po podaní. Toto je potrebné vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike infarktu myokardu.

Je potrebné vyhnúť sa intraarteriálnemu podávaniu kvôli riziku nekrózy.

Po intravenóznom podaní sa môže vyskytnúť predĺžená sedácia a anterográdna amnézia. Preto ambulantní pacienti, ktorí dostali Apaurin parenterálne (predovšetkým intravenózne) majú zostať pod dohľadom najmenej hodinu a ambulanciu majú opustiť v sprievode zodpovednej osoby.

Počas liečby benzodiazepínmi sa môže vyvinúť závislosť. Riziko je väčšie u pacientov liečených dlhodobo a/alebo vysokými dávkami a najmä u predisponovaných pacientov s alkoholovou a drogovou závislosťou v anamnéze. Ak sa vyvinie fyzická závislosť od benzodiazepínov, ukončenie liečby bude spojené s abstinenčnými príznakmi. Nimi môžu byť bolesť hlavy, bolesť svalov, extrémna úzkosť, napätie, nepokoj, zmätenosť a podráždenosť. Pri závažných stavoch sa môžu objaviť nasledovné príznaky: derealizácia, depersonalizácia, hyperakúzia, znecitlivenie a trpnutie končatín,

precitlivosť na svetlo, zvuky a fyzický kontakt, halucinácie alebo epileptické záchvaty. Po dlhodobom užívaní môže byť náhle prerušenie liečby spojené s abstinenčnými príznakmi, a preto sa odporúča postupné znižovanie dávky.

Riziko spojené s užívaním opioidov:

Súbežné užívanie Apaurinu a opioidov môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká, súbežné predpisovanie sedatívnych liekov ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, ako napríklad Apaurin s opioidmi, má byť výhradne pre pacientov bez alternatívnej možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Apaurinu súbežne s opioidmi, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie (pozri tiež „Dávkovanie“ v časti 4.2). Pacienti majú byť starostlivo sledovaní, pokiaľ ide o prejavy a príznaky respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov (kde je to relevantné) o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Apaurin obsahuje etanol

Tento liek obsahuje 10,6 % etanolu (alkohol), to znamená, že každá ampulka obsahuje 170,75 mg alkoholu, a preto môže byť škodlivý pre pacientov závislých od alkoholu. Musí sa vziať do úvahy u tehotných a dojčiacich žien, detí a vysokorizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Apaurin obsahuje benzylalkohol

Tento liek obsahuje 31,40 mg benzylalkoholu v každej ampulke, čo zodpovedá 15,7 mg v jednom ml. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Intravenózne podanie benzylalkoholu bolo spojené so závažnými nežiaducimi udalosťami a smrťou u novorodencov („syndróm respiračnej tiesne“ – z angl. gasping syndrome).

Taktiež môže vyvolať toxickú a alergickú reakciu u dojčiat a detí do 3 rokov (zvýšené riziko kvôli akumulácii u malých detí).

Minimálne množstvo benzylalkoholu, pri ktorom sa môže vyskytnúť toxicita, nie je známe.

Vysoké množstvá sa majú používať s opatrnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Apaurin obsahuje kyselinu benzoovú (E210) a benzoát sodný (E211)

Tento liek obsahuje 4,40 mg kyseliny benzoovej v každej ampulke, čo zodpovedá 2,20 mg v 1 ml. Tento liek obsahuje 97,60 mg benzoátu sodného v každej ampulke, čo zodpovedá 48,80 mg v 1 ml. Zvýšenie bilirubinémie po vytesnení (bilirubínu) z albumínu môže spôsobiť zhoršenie neonatálnej žltacky, čo môže viesť k jadrovému ikteru (depozity nekonjugovaného bilirubínu v mozgovom tkanive). Kyselina benzoová/benzoát sodný môže zhoršiť novorodeneckú žltacku (až do veku 4 týždňov).

Apaurin obsahuje propylénglykol

Tento liek obsahuje 828 mg propylénglykolu v každej ampulke, čo zodpovedá 414 mg v 1 ml.

Súbežné podávanie s akýmkoľvek substrátom alkoholdehydrogenázy, ako napríklad etanolom, môže u novorodencov a u detí mladších ako 5 rokov vyvolať závažné nežiaduce účinky.

Hoci sa na zvieratách a u ľudí nepreukázalo, že propylénglykol spôsobuje reprodukčnú a vývinovú toxicitu, môže sa dostať k plodu a bol prítomný v mlieku. Podávanie propylénglykolu tehotným alebo dojčiacim ženám sa preto musí zväziť individuálne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene vyžadujú lekárske sledovanie, pretože boli hlásené rôzne nežiaduce udalosti pripisované propylénglykolu, ako napríklad renálna dysfunkcia (akútna tubulárna nekróza), akútne renálne zlyhanie a dysfunkcia pečene.

Pri vysokých dávkach alebo dlhodobom používaní propylénglykolu boli hlásené rôzne nežiaduce udalosti, ako napríklad hyperosmolalita, laktátová acidóza; renálna dysfunkcia (akútna tubulárna nekróza), akútne renálne zlyhanie; kardiotoxicita (arytmia, hypotenzia); poruchy centrálného nervového systému (depresia, kóma, záchvaty); respiračná depresia, dyspnoe; pečenná dysfunkcia; hemolytická reakcia (intravaskulárna hemolýza) a hemoglobínúria; alebo multisystémová orgánová dysfunkcia.

Dávky vyššie ako 500 mg/kg/deň preto môžu byť podávané deťom starším ako 5 rokov, ale musia sa zväziť individuálne.

Nežiaduce udalosti zvyčajne vymiznú po vysadení propylénglykolu a v závažnejších prípadoch po hemodialýze.

Vyžaduje sa lekárske sledovanie.

Apaurin obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej ampulke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V priebehu liečby diazepamom pacienti nesmú piť alkoholické nápoje, pretože sa vzájomne zosilňujú ich účinky.

Keď sa Apaurin podáva súbežne so sedatívami, antidepresívami, antipsychotikami, barbiturátmi, opioidmi, anestetikami, inhibítormi MAO, antiepileptikami a antihistaminikami, jeho inhibičný účinok na centrálnu nervovú sústavu je väčší.

Opioidy:

Súbežné užívanie sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, ako je Apaurin s opioidmi, zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, kómy a smrti v dôsledku aditívneho tlmiaceho účinku na CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Taktiež je účinok diazepamu zosilnený pri súbežnom podávaní erytromycínu alebo rifampicínu. Diazepam znižuje účinok levodopy.

Cimetidín znižuje klírens diazepamu, a tým sa zvyšuje jeho účinok.

Omeprazol spomaľuje metabolizmus diazepamu a predlžuje jeho účinok a vylučovanie.

Súbežné užívanie antimykotík (itrakonazol, flukonazol a ketokonazol) môže zvýšiť koncentrácie diazepamu v krvi a zapríčiniť výskyt nežiaducich účinkov.

Perorálna antikoncepcia môže spomaliť metabolizmus diazepamu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Diazepam sa neodporúča užívať gravidným ženám. Je indikovaný iba v naliehavých prípadoch, keď očakávaný úžitok liečby prevyšuje riziko.

Dojčenie

Diazepam sa vylučuje do materského mlieka, preto sa nesmie podávať dojčiacim matkám, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné. Dojčenie sa má počas liečby prerušiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Apaurin má výrazný účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, preto je zakázané viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje počas liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť v priebehu liečby diazepamom sú klasifikované podľa frekvencie výskytu do nasledovných skupín:

- veľmi časté (> 1/10)
- časté (> 1/100, < 1/10)
- menej časté (> 1/1 000, < 1/100)
- zriedkavé (> 1/10 000, < 1/1 000)
- veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
- neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je uvedená podľa individuálnych orgánových skupín:

Poruchy krvi a lymfatického systému:

- *veľmi zriedkavé*: neutropénia (pri dlhodobej liečbe sa odporúča pravidelná kontrola krvného obrazu).

Psychické poruchy:

- *menej časté*: zmätenosť, depresia, dysartria, zlá artikulácia, hypoaktivita, znížené libido.

Poruchy nervového systému:

- *veľmi časté*: ospalivosť;
- *časté*: ataxia;
- *menej časté*: bolesť hlavy, závrat, triaška, poruchy pamäti;
- *zriedkavé*: vertigo.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

- *menej časté*: bradykardia.

Poruchy ciev:

- *menej časté*: mdloby, kardiovaskulárny kolaps, hypotenzia.

Poruchy oka:

- *menej časté*: rozmazané videnie, dvojité videnie, nystagmus.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- *menej časté*: zápcha, nevoľnosť, poruchy slinenia.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

- *veľmi zriedkavé*: žltacka (pri dlhodobej liečbe sa odporúča pravidelná kontrola pečenej funkcie).

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

- *zriedkavé*: žihľavka a vyrážka.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

- *menej časté*: svalová slabosť.

Poruchy obličiek a močových ciest:

- *menej časté*: inkontinencia, zadržiavanie moču.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

- *veľmi časté*: únava.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

- *menej časté*: poruchy menštruačného cyklu.

Pri intravenóznom podaní

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

- *veľmi zriedkavé*: poruchy vedenia srdcového vzruchu.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

- *zriedkavé*: čkanie;
- *veľmi zriedkavé*: apnoe.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

- *veľmi zriedkavé*: tromboflebitída v mieste podania injekcie a alergická reakcia.

Pri intramuskulárnom podaní

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

- *menej časté*: bolesť v mieste podania injekcie;
- *zriedkavé*: erytém, bolesť po pritlačení.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Po podaní vysokých dávok pri preeklampsii alebo eklampsii sa niekedy vyskytuje svalová slabosť a hypotermia u novorodencov.

Pri užívaní všetkých benzodiazepínov sa môžu vyskytnúť paradoxné reakcie. Ak sa objaví agitovanosť, anxieta, halucinácie, zvýšená svalová spasticita, nespavosť, zúrivosť, poruchy spánku a stimulácie, liečba sa musí prerušiť.

Počas liečby diazepamom boli zaznamenané malé zmeny na EEG (najčastejšie nízkonapäťová zrýchlená aktivita). Nie sú však klinicky významné.

Nakoľko sa vyskytli ojedinelé prípady neutropénie a žltacky, pri dlhodobej liečbe sa odporúčajú pravidelné kontroly krvného obrazu a pečňových testov.

Po náhlom prerušení liečby diazepamom boli pozorované príznaky z vysadenia, podobné tým, ktoré sa objavujú po prerušení podávania barbiturátov alebo alkoholu (kŕčovité pohyby tela, tras, brušné a svalové kŕče, vracanie, potenie). Príznaky z vysadenia so závažnejším priebehom sa vyskytujú po dlhodobom podávaní vysokých dávok. Príznaky z prerušenia miernejšieho charakteru (spomalená reč, nespavosť) boli hlásené po prerušení podávania benzodiazepínov užívaných v terapeutických dávkach niekoľko mesiacov. Preto sa má liečba ukončovať v priebehu dlhšieho obdobia a denná dávka sa musí znižovať postupne.

Ak sa vyskytnú závažné nežiaduce účinky, liečba sa musí prerušiť.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Pri predávkovaní sa vyskytuje somnolencia, závrat, únava, dysartria a respiračná nedostatočnosť.

Výnimočne sa môže vyskytnúť kóma, hyporeflexia alebo areflexia, alebo dokonca utlmenie dýchania, najmä pri súbežnom užití alkoholu alebo iných depresantov CNS.

Liečba

Špecifickým antidotom v prípade ohrozenia je intravenózne flumazenil. Nakoľko je účinnosť flumazenilu výrazne kratšia ako účinnosť diazepamu, pacient má byť niekoľko hodín po prebudení sledovaný a v prípade potreby symptomaticky liečený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anxiolytikum, deriváty benzodiazepínu, ATC kód: N05BA01.

Mechanizmus účinku

Diazepam je benzodiazepín so širokou škálou účinku. Vykazuje anxiolytický, hypnosedatívny, svalovo-relaxačný a antikonvulzívny účinok cez špecifické benzodiazepínové receptory, ktoré sa nachádzajú najmä v limbickom systéme, hypotalame, mozočku a corpus striatum. Tieto receptory a GABA receptory tvoria anatomickú a funkčnú jednotku. Po naviazaní diazepamu na receptor sa zvýši GABA-ergický prenos a inhibícia centrálného nervového systému. To má za následok antikonvulzívny a svalovo-relaxačný účinok. Zvýšením GABA účinku sa zníži účinok excitačných

neurotransmitterov sérotonínu, noradrenalinu a acetylcholínu, čím sa zvýši anxiolytický a hypnosedatívny účinok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia diazepamu z gastrointestinálneho traktu je rýchla a úplná. Priemerný biologický polčas je od 15 do 90 minút u dospelých a 15 až 30 minút u detí, čo sa zhoduje s nástupom účinku.

Po intramuskulárnej aplikácii je absorpcia u niektorých pacientov pomalšia a účinok sa prejaví neskôr ako po perorálnej aplikácii.

Distribúcia

Diazepam je vysoko lipofilná látka a rýchlo sa distribuuje v organizme. Zdanlivý distribučný objem je asi 1,1 l/kg, ktorý vykazuje výraznú väzbu na proteíny. Na plazmatické bielkoviny sa viaže v 98 % až 99 %.

Biotransformácia

Diazepam sa metabolizuje v pečeni. Vznikajú tri metabolity. Hlavný metabolit je N-desmetyldiazepam, ktorý je biologicky aktívny a má dlhší biologický polčas ako diazepam. Ostatné dva metabolity sú oxazepam a temazepam. Obidva sú biologicky aktívne, ale neprispievajú väčšou mierou k farmakodynamickým účinkom diazepamu, pretože majú kratší biologický polčas ako materská látka.

Eliminácia

Koncentrácia diazepamu v plazme sa znižuje v dvoch fázach, s polčasom 30 minút (distribučná fáza) a 30 hodín (vylučovacia fáza).

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou cirhózou pečene, akútnou vírusovou hepatítidou alebo aktívnou chronickou hepatítidou je biologický polčas dvojnásobný. Pomalšia biotransformácia v pečeni nepredstavuje vážny problém, pretože diazepam má vysoký terapeutický index a N-desmetyldiazepam, jeden z aktívnych metabolitov má výrazne dlhší polčas eliminácie ako samotný diazepam.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie akútnej toxicity u laboratórnych zvierat ukázali široký rozsah hladín LD₅₀ v závislosti od vehikula/rozpúšťadla, ktoré sa použilo na prípravu individuálnej farmaceutickej formy diazepamu. Hladiny LD₅₀ u myší boli 48 – 720 mg/kg po perorálnom, 37 – 220 mg/kg po intraperitoneálnom, 300 – 800 mg/kg a viac po subkutánnom a 25 – 275 mg/kg po intravenóznom podaní diazepamu.

U potkanov boli hladiny LD₅₀ 352 – 1 180 po perorálnom, 46,5 mg/kg po intraperitoneálnom, 6,35 mg/kg po subkutánnom a 32 mg/kg po intravenóznom podaní diazepamu.

Štúdie chronickej toxicity trvajúce 6 týždňov ukázali, že po perorálnom podaní diazepamu sa u potkanov znížila konzumácia potravy a pomalšie rástli. Iné zmeny neboli pozorované. Na druhej strane, u potkanov, ktorým sa podával diazepam intravenózne vzrástla konzumácia potravy, a tým sa aj zvýšila ich hmotnosť. Tolerancia sa nevyvinula. U potkanov, psov a opíc sa nepozorovali žiadne zmeny v súvislosti s perorálnym podávaním diazepamu po dobu 1 – 6 mesiacov. U králikov, ktorým bol 1 mesiac intravenózne podávaný diazepam, sa prejavilo poškodenie pečene.

Po intravenózne aplikácii emulzie diazepamu myšiam a králikom neboli pozorované žiadne známky bolesti, dráždenia alebo nekrózy. Tieto príznaky sa však prejavili po aplikácii vodného roztoku diazepamu. Histologicky sa nepotvrdili žiadne poškodenia ciev a orgánov u psov po intraarteriálnom podaní diazepamu.

Výsledky o účinku diazepamu na reprodukciu sú kontroverzné. U myší, ktorým bol diazepam podávaný perorálne alebo u morčiat, ktorým bol podávaný perorálne a intravenózne sa pozoroval teratogénny účinok, ktorý ale nebol pozorovaný u potkanov a králikov po perorálnom podaní. Podávanie diazepamu v poslednom trimestri gravidity a počas laktácie malo vplyv na zmeny v správaní zvierat.

In vitro testy nedokázali mutagenitu diazepamu.

Potvrdilo sa, že diazepam nie je karcinogénny, hoci niektoré štúdie ukázali, že môže vyvolať alebo spomaliť vytvorenie niektorých druhov tumorov.
Preukázalo sa, že diazepam má imunotoxické vlastnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzylalkohol
etanol
propylénglykol
kyselina benzoová
benzoát sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote 10 – 25 °C.
Chránia sa pred svetlom, mrazom a teplom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky z tmavého skla: 10 ampuliek po 2 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

70/0099/91-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. novembra 1991
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).