

sp.zn. suks104996/2011
a sp.zn. suks161845/2016

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apaurin 10 mg/2 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule (2 ml) obsahuje diazepamum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: benzylalkohol, bezvodý ethanol, propylenglykol, kyselina benzoová, natrium-benzoát (jedna ampule obsahuje 15,59 mg sodíku).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, slabě žlutý nebo zelenožlutý roztok, bez viditelných mechanických částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Akutní stavy úzkosti a rozrušení, abstinenční syndrom (delirium tremens), status epilepticus, tetanus, akutní svalové spazmy.

Anestezie: premedikace, úvod do anestezie, kardioverze, menší chirurgické zákroky, endoskopie.

V těhotenství: jako lék druhé volby při těhotenské eklampsii a preeklampsii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování má být řešeno individuálně. Délka léčby má být co nejkratší (viz bod 4.4).

V závislosti na indikaci se injekce podávají intramuskulárně nebo intravenózně.

Akutní stavy úzkosti a rozrušení:

- dospělí: 5 až 10 mg intravenózně nebo intramuskulárně. Je-li třeba, je možno dávku opakovat po 4 hodinách.

Delirium tremens:

- dospělí: 10 až 20 mg intravenózně nebo intramuskulárně. Je-li třeba, je možno opakovat každé 4 hodiny dávku 5 až 10 mg.

Status epilepticus:

- dospělí: 5-10 mg intravenózně každých 10 min, v případě potřeby až do dávky 30 mg. Je-li to nezbytně nutné, podávání může být opakováno po 4 hodinách. Maximální denní dávka je 3 mg/kg.

- **děti starší než 5 let:** 1 mg pomalu, intravenózně, každých 2 až 5 minut, do celkové dávky 10 mg. Je-li třeba, je možno dávku opakovat po 2 až 4 hodinách;

- **děti ve věku 30 dnů až 5 let:** 0,2 až 0,5 mg intravenózně, pomalu, každých 2 až 5 minut do celkového množství 5 mg.

Tetanus:

- **dospělí:** 0,1 až 0,3 mg na kg tělesné hmotnosti pomalu, intravenózně, v intervalech 1 až 4 hodin nebo v kapkové infuzi, 3 až 4 mg na kg tělesné hmotnosti v průběhu 24 hodin;

- **děti starší než 5 let:** 5 až 10 mg intravenózně nebo intramuskulárně. Je-li třeba, je možno dávku opakovat každé 4 hodiny;

- **děti ve věku 30 dnů až 5 let:** 1 až 2 mg intravenózně nebo intramuskulárně. Je-li třeba, je možno dávku opakovat každé 4 hodiny.

Akutní svalové spazmy:

- **dospělí:** 5 až 20 mg intravenózně nebo intramuskulárně, jednou nebo dvakrát denně; maximální denní dávka je 30 mg.

- **děti:** intravenózně nebo intramuskulárně 0,2-0,3 mg/kg.

Porodnictví:

- **preeklampsie:** na počátku 10 až 20 mg pomalu, intravenózně, poté se přechází na perorální diazepam (5 až 10 mg 3x denně);

- **eklampsie:** na počátku 10 až 20 mg pomalu, intravenózně, poté v kapkové infuzi (do 40 mg v průběhu 24 hodin);

Anestezie, premedikace:

- dospělí:

- **premedikace, menší chirurgické zákroky a diagnostická vyšetření:** 10 až 20 mg jednu hodinu před plánovaným chirurgickým zákrokem nebo diagnostickým vyšetřením;

- **zahájení anestezie:** 0,2 až 0,5 mg/kg pomalu, intravenózně;

- děti:

- **premedikace, menší chirurgické zákroky a diagnostická vyšetření** (v případě, že si věk a hmotnost neodpovídají, má být dávka určena podle tělesné hmotnosti):

3-5 let (14 – 18 kg): 5 mg

5-10 let (19 – 30 kg): 7,5 mg

10-15 let (31 – 40 kg): 10 mg

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších a oslabených pacientů a při současném podávání jiných sedativ se doporučuje nižší dávkování (2 až 5 mg) s postupným zvyšováním dávky (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Při lehké až středně těžké poruše funkce jater je nutná redukce dávky. Při těžké poruše funkce jater je diazepam kontraindikován (viz bod 4.3, 4.4).

Pediatrická populace

U kojenců od 30 dnů do 6 měsíců nebyla bezpečnost ověřena, a proto se jim přípravek podává pouze v naléhavých případech.

Způsob podání

Intramuskulárně: Léčivý přípravek Apaurin se aplikuje hluboko do svalu.

Intravenózně: Léčivý přípravek Apaurin se aplikuje přísně intravenózně, velmi pomalu, nejvýše 5 mg (1 ml) za minutu, do velkých žil.

Injekce: Přípravek Apaurin se nesmí mísit nebo ředit spolu s roztoky jiných léčivých přípravků ve stejné injekční stříkačce nebo infuzní láhvi.

Infuze: infuzní roztok (5% až 10% roztok glukózy nebo 0,9% NaCl) má být připraven bezprostředně před použitím. Obsah ampulí (nepřevyšující 4 ml) musí být rychle přidán do celého objemu infuzního média (nejméně 250 ml) a infuze má být ihned zahájena.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Akutní glaukom, myasthenia gravis, závažná respirační insuficience (diazepam může uspat respirační selhání), akutní intoxikace alkoholem nebo jinými látkami tlumící CNS, kóma, syndrom spánkové apnoe, těžká jaterní insuficience.
Jelikož přípravek obsahuje benzylalkohol, jeho podání nedonošeným dětem nebo novorozencům je kontraindikováno (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba přípravkem Apaurin má být zahájena s opatrností a postupně v případě starších nemocných, dětí a nemocných s organickými změnami centrálního nervového systému, neboť existují značné rozdíly v individuální toleranci.

U starších pacientů je vyšší riziko vzniku hypotenze, bradykardie až srdeční zástavy i dechových obtíží (apnoe).

U dětí je zvýšená citlivost na centrální účinky benzodiazepinů; u novorozenců je vzhledem k neschopnosti biotransformovat diazepam na inaktivní metabolity prolongovaná deprese CNS.

Protože u dětí do 6 měsíců nebyla ověřena bezpečnost přípravku, podává se pouze v naléhavých případech.

Intramuskulární podání (na rozdíl od perorálního a intravenózního podání) může vést k vzestupu kreatinfosfokinázy v séru s vrcholem mezi 12 a 24 hodinami po aplikaci. To má být vzato v úvahu při diferenciální diagnostice činnosti myokardu.

Nemocní s poruchou funkce ledvin nebo jater, nemocní se závažným srdečním selháním, psychotičtí nemocní a ti, kteří jsou náchylní k užívání alkoholu, psychotropních látek nebo drog, mají být pečlivě monitorováni.

Je třeba se důsledně vyhnout intraarteriálnímu podání vzhledem k nebezpečí nekrózy.

Riziko plynoucí ze současného užívání s opioidy:

Současné užívání přípravku Apaurin a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Apaurin), spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Apaurin současně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Závislost

Užívání benzodiazepinů může vést k rozvoji fyzické a psychické lékové závislosti (viz bod 4.8). Riziko vzniku závislosti se zvyšuje s dávkou a délkou léčby; je vyšší u pacientů s předchozí drogovou závislostí a/nebo alkoholismem. Pokud se vyvine fyzická závislost, náhlé ukončení léčby může být spojené s abstinenčními příznaky. Ty mohou zahrnovat bolest hlavy, svalové bolesti, výraznou úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V závažných případech se mohou objevit následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperakuze, svalové křeče a parestezie, přecitlivělost na světlo, zvuky a dotyk, halucinace nebo epileptické záchvaty (viz bod 4.8).

Rebound fenomén nespavosti a úzkosti

Při přerušení léčby se může vyskytnout přechodný syndrom s příznaky, kvůli kterým byla léčba diazepamem původně indikována, a to s větší intenzitou než dříve. Syndrom může být doprovázen dalšími reakcemi, včetně změn nálady, úzkosti nebo poruch spánku a neklidu. Kvůli vyššímu riziku syndromu z vysazení/rebound fenoménu při náhlém ukončení léčby je doporučeno dávku snižovat postupně.

Délka léčby

Délka léčby má být co nejkratší (viz bod 4.2).

Amnézie

Benzodiazepiny mohou vyvolat anterográdní amnézii dokonce i při užívání terapeutických dávek, a její riziko se zvyšuje s vyššími dávkami. Účinky amnézie mohou souviset se změnami chování.

Psychiatrické a paradoxní reakce

Při užívání benzodiazepinů byly pozorovány paradoxní reakce jako neklid, rozrušení, podrážděnost, agresivita, falešné představy, záchvaty hněvu, noční můry, halucinace, psychóza, nevhodné chování a jiné poruchy chování. Pokud se vyskytnou, léčba tímto přípravkem má být přerušena. Tyto reakce se objevují častěji u dětí a starších pacientů.

Apaurin obsahuje benzylalkohol, ethanol, propylenglykol, kyselinu benzoovou a natrium-benzoát.

Přípravek obsahuje 31,4 mg benzylalkoholu ve 2 ml (v 1 ampulce). Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci. Intravenózní podání benzylalkoholu je spojeno se závažnými nežádoucími účinky a úmrtím novorozenců („gasping syndrom“). Není známo, jaké nejmenší množství benzylalkoholu může způsobit toxickou reakci.

Léky obsahující benzylalkohol mají být používány s opatrností během těhotenství a kojení. Nadměrné množství benzylalkoholu se může akumulovat v těle pacientky a může způsobit metabolickou acidózu. Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností, pokud pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Tento léčivý přípravek obsahuje 171 mg alkoholu (ethanolu) ve 2 ml (v 1 ampulce), což odpovídá do 4,33 ml piva, 1,81 ml vína. Je škodlivý pro alkoholiky. Toto je nutno vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Přípravek obsahuje 828 mg propylenglykolu ve 2 ml (v 1 ampulce). Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u novorozenců a nežádoucí účinky u dětí mladších 5 let.

Přípravek obsahuje kyselinu benzoovou a natrium-benzoát. Tento léčivý přípravek obsahuje 4,40 mg kyseliny benzoové a 97,60 mg natrium-benzoátu v jedné ampuli. Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi

po jeho uvolnění z albuminu může zesílit novorozenecký ikterus, který se může vyvinout do kernikteru (ložiska nekonjugovaného bilirubinu v mozkové tkáni).

Apaurin obsahuje sodík.

Jedna ampulka: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampuli, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Více než 1 ampulka: Tento léčivý přípravek obsahuje 15,59 mg sodíku v jedné ampulce, což odpovídá 0,78 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Alkohol: Při současném podání diazepamem zvýšená sedace nebo respirační a CNS deprese. Je třeba se vyhnout současnému podání.

Celková anestetika a opioidní analgetika: Zvýšená sedace nebo respirační a kardiovaskulární deprese. Pokud je současně s intravenózním diazepamem podáván takový centrálně depresivně působící léčivý přípravek parenterálně, mohou se vyskytnout těžké respirační a kardiovaskulární deprese. Je nutné pečlivé monitorování. Pokud má být intravenózní diazepam podáván současně s opioidním analgetikem (např. fentanyl), doporučuje se, aby byl diazepam podán po analgetiku a dávka má být pečlivě titrována podle potřeb pacienta. Premedikace diazepamem může snížit dávku fentanylových derivátů potřebných k indukci anestezie.

Opioidy: Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Apaurin), spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Antibakteriální látky: Látky, které interferují s metabolismem jaterních enzymů (izoniazid a v menší míře erythromycin) mohou snižovat clearance diazepamem a potencovat jejich účinek. Známé induktory jaterních enzymů, například rifampicin, mohou zvýšit clearance benzodiazepinu diazepamem.

Antidepresiva: zvýšená sedace nebo respirační a CNS deprese při současném podávání mirtazapinu nebo tricyklických antidepresiv. Plazmatické hladiny diazepamem se zvyšují při současném podávání fluvoxaminu nebo fluoxetinu.

Antiepileptika: Zvýšená sedace nebo respirační a kardiovaskulární deprese. Známé induktory jaterních enzymů, například karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin, mohou zvýšit clearance benzodiazepinů, avšak navzdory enzymové stimulaci výsledným účinkem přidání těchto antiepileptik může být zvýšení sedace vyvolané benzodiazepiny. Sérové hladiny fenytoinu se mohou zvýšit, snížit nebo zůstat nezměněné. Navíc může fenytoin vyvolat snížení sérových hladin diazepamem. Současné podání natrium-valproátu může zvýšit sérové hladiny diazepamem spojené s ospalostí.

Antihistaminika: Se sedativními antihistaminiky zvýšená sedace nebo respirační a kardiovaskulární deprese.

Antihypertenziva: Zvýšení hypotenzního účinku při současném podání ACE inhibitorů nebo beta-blokátorů nebo blokátorů kalciových kanálů nebo hydralazinu. Zvýšený sedativní účinek s alfa-blokátory nebo eventuálně moxonidinem.

Antipsychotika: Zvýšená sedace nebo respirační a kardiovaskulární deprese. Zvýšené plazmatické koncentrace zotepinu. Těžká hypotenze, kolaps, respirační deprese, eventuálně fatální zástava dechu nebo bezvědomí byly hlášeny u několika pacientů na benzodiazepinech a klopazinu. Doporučuje se opatrnost při zahajování klopazinové léčby u pacientů užívajících benzodiazepiny. Zvýšené riziko hypotenze, bradykardie a respirační deprese při současném parenterálním podání benzodiazepinů

s intramuskulárním olanzapinem.

Antivirotika: Aprenavir, ritonavir a sachinavir prokázaly snížení clearance diazepamů a mohou potencovat jeho účinky s rizikem extrémní sedace a respirační deprese - vyhněte se současnému podání.

Anxiolytika: Zvýšená sedace nebo respirační a kardiovaskulární deprese s ostatními anxiolytiky.

Digoxin: Snížení clearance digoxinu.

Disulfiram: Prokázal snížení clearance benzodiazepinů a může potencovat jejich účinek.

Diuretika: Zvýšení hypotenzního účinku, když jsou benzodiazepiny a diuretika užívána současně.

Dopaminergní látky: Diazepam může způsobit inhibici levodopy.

Hypnotika: Zvýšení sedace nebo respirační a kardiovaskulární deprese.

Lofexinidin: Zvýšení sedace nebo respirační a kardiovaskulární deprese.

Myorelaxancia: Zvýšení CNS depresivního účinku s baklofenem a tizanidinem.

Nabilon: Zvýšení sedace nebo respirační a kardiovaskulární deprese.

Nikotin: Metabolismus diazepamů je urychlen kouřením.

Nitráty: Zvýšení hypotenzního účinku při současném užívání benzodiazepinů a nitrátů.

Perorální kontraceptiva: Mohou snižovat clearance diazepamů a mohou potencovat jeho účinek.

Sedativa: Zvýšení sedace nebo respirační a kardiovaskulární deprese.

Natrium-oxybutyrát: Zvýšení depresivních účinků na CNS natrium-oxybutyrátem při současném užití benzodiazepinů.

Antiulceróza: Cimetidin, omeprazol a esomeprazol prokázaly snížení clearance diazepamů a mohou potencovat jeho účinek.

Xantiny: Metabolismus diazepamů je urychlen theofylinem. Sedativní účinek diazepamů je snížen kofeinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek je během těhotenství a porodu indikován pouze v naléhavých případech a pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch převyšuje možná rizika jak pro matku, tak pro plod/novorozence (viz bod 4.4 a 4.8). Pokud je přípravek ze závažných důvodů aplikován ve vysokých dávkách v pozdní fázi těhotenství, nebo během porodu, mohou se vzhledem k farmakologickému účinku látky očekávat účinky na novorozence jako je hypotermie, hypotonie a středně těžká respirační deprese. Kromě toho se může u kojenců narozených matkám, které užívaly benzodiazepiny chronicky v pozdní fázi těhotenství, vyvinout fyzická závislost a může být určité riziko, že se rozvinou symptomy z vysazení v postnatálním období.

Kojení

Přípravek Apaurin je vylučován do mateřského mléka, takže se nemá podávat kojícím matkám vyjma naléhavých případů. Během jeho podávání je třeba kojení přerušit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Apaurin má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Sedace, amnézie, porucha koncentrace a zhoršená funkce svalů mohou negativně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V případě nedostatečné délky spánku se může zvýšit pravděpodobnost výskytu poruchy pozornosti (viz bod 4.5).

Proto je během léčby zakázáno řízení motorových vozidel nebo obsluha strojního zařízení, stejně tak i vykonávání činností vyžadujících zvýšenou duševní bdělost.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou únava, ospalost a svalová slabost a jsou obecně závislé na dávce. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují především na začátku léčby a při opakovaném podávání přípravku obvykle vymizí.

Seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: krevní dyskrázie

Psychiatrické poruchy

Není známo: Při používání benzodiazepinů se vyskytují paradoxní reakce (neklid, rozrušení, podrážděnost, agresivita, noční můry, halucinace, bludy, psychózy a nevhodné chování). Pokud se vyskytnou, léčba se má přerušit. Tyto nežádoucí účinky se s větší pravděpodobností vyskytnou u pediatrické populace a u starších pacientů. Dále zmatenost, poruchy pozornosti, emoční chudost, deprese (již existující deprese může být během používání benzodiazepinů demaskována), porucha libida. Závislost. Pokračující podávání přípravku (i v terapeutických dávkách) může vést k rozvoji fyzické závislosti: vysazení léčby může vést k rozvoji syndromu z vysazení nebo rebound fenoménu. Byly také hlášeny případy zneužívání benzodiazepinů (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

Není známo: Ataxie, dysartrie, bolest hlavy, závratě, snížená bdělost, somnolence.

Anterográdní amnézie se může vyskytnout i po podání terapeutických dávek, se zvýšeným rizikem této reakce při vyšších dávkách. Amnestické účinky mohou být spojeny s nevhodným chováním (viz bod 4.4).

Poruchy oka

Není známo: Diplopie.

Srdeční poruchy

Není známo: Arytmie.

Cévní poruchy

Není známo: Hypotenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Není známo: Respirační deprese, včetně respiračního selhání, škytavka (v souvislosti s i. v. aplikací přípravku).

Gastrointestinální poruchy

Není známo: Gastrointestinální poruchy (nauzea).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Není známo: Kožní reakce (vyrážka, kopřivka).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Není známo: Svalová slabost.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Není známo: reakce v místě aplikace (venózní trombóza, flebitida, tromboflebitida, podráždění v místě aplikace, lokální otok, cévní poruchy (zejména po rychlém i.v. podání)), únava.

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Není známo: pády a zlomeniny. Riziko tohoto nežádoucího účinku je vyšší u pacientů současně užívajících jiná sedativa (případně alkohol) a u starších pacientů. U novorozenců byla po podání vyšších dávek těhotným ženám při preeklampsii a eklampsii pozorována svalová slabost a hypotermie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Známky předávkování jsou zesílené nežádoucí účinky (sedativní účinky - ospalost, únava, závratě, dysartrie, svalová ochablost, poruchy chování a koncentrace, hluboký spánek), ztráta paměti, deprese nebo paradoxní excitace. Extrémně vysoké dávky mohou navodit kóma, areflexii, kardiopulmonální selhání, zástavu dýchání, zejména při současné otravě alkoholem nebo jinými látkami tlumícími CNS.

Opatření

Specifickou protilátkou v naléhavých případech je intravenózně podaný flumazenil. Jelikož jeho účinek je podstatně kratší než účinek diazepam, má být nemocný několik hodin po probuzení monitorován a v případě nutnosti symptomaticky léčen.

Flumazenil má být podáván s velkou opatrností při kombinaci s léčivy, které snižují práh pro vznik křečí (např. tricyklická antidepresiva). V případě nutnosti podávání flumazenilu pacientům intoxikovaným diazepamem, kteří zároveň mají epilepsii, je nezbytná zvláštní opatrnost, jelikož podání flumazenilu může u takových pacientů vést k vyvolání záchvatu. Viz souhrn údajů o přípravku týkající se flumazenilu, kde jsou další informace o správném použití tohoto přípravku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anxiolytika, benzodiazepinové deriváty, ATC kód: N05BA01.

Mechanismus účinku

Diazepam je benzodiazepinový derivát s širokým rozmezím účinku. Působí anxiolyticky, hypnosedativně, myorelaxačně a antikonvulzivně působením na specifické benzodiazepinové receptory, které se nejvíce vyskytují v limbickém systému, hypotalamu, mozečku a v corpus striatum. Tyto receptory a receptory GABA vytvářejí anatomickou a funkční jednotu. Po navázání diazepam na receptory se zvyšuje GABA-ergní transmise a též inhibice v centrálním nervovém systému. To

vede k antikonvulzivnímu a myorelaxačnímu působení.

Potencovaná aktivita GABA snižuje aktivitu excitačních neurotransmiterů: serotoninu, noradrenalinu a acetylcholinu, což zvyšuje anxiolytické a hypnosedativní působení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce diazepamu ze svalové tkáně je rychlá a účinná se středním poločasem 30 minut. Tento poločas rovněž odpovídá pozorovaným hodnotám času pro nástup chemické aktivity. Vrcholové plazmatické koncentrace jsou dosaženy v průměru za 1,5 hodiny po injekci. Biologická dostupnost je mezi 90 a 100 %.

Distribuce

Diazepam je rozsáhle a rychle distribuován v celém těle, jak je možno očekávat u léčiva s vysokou rozpustností v tucích. Zdánlivý distribuční objem je zhruba 1,1 l/kg, což ukazuje na rozsáhlou vazbu na bílkoviny. Diazepam je z 98 až 99 % vázán na albuminy v krevní plazmě.

Biotransformace

Diazepam se metabolizuje v játrech, přičemž pouze stopy nezměněného léčiva jsou vylučovány močí. Během biologické transformace jsou vytvářeny tři farmakologicky aktivní metabolity. Hlavním metabolitem je N-desmetyldiazepam, který má podobný farmakodynamický profil jako diazepam, avšak s mnohem delším plazmatickým poločasem v rozmezí 20 až 100 hodin. Je přeměňován hydroxylací na oxazepam, který je rovněž aktivní, avšak má relativně krátký poločas. Třetí aktivní metabolit - temazepam - je hydroxylovaným produktem diazepam. Nezdá se, že by oxazepam a temazepam přispívaly značnou měrou k farmakodynamickým účinkům, jelikož mají kratší poločasy než původní látka.

Eliminace

Plazmatický poločas se pohybuje mezi 20 a 100 hodinami. Diazepam a jeho metabolity jsou primárně eliminovány močí, zejména v konjugované formě.

Porucha funkce jater

U nemocných se závažnou cirhózou jater, akutní virovou hepatitidou nebo chronickou aktivní hepatitidou může být poločas diazepamu dvojnásobkem normálního poločasu. Pomalejší biotransformace v játrech nemocných není závažným problémem, jelikož diazepam má široký terapeutický index a N-desmetyldiazepam - jeden z aktivních metabolitů - má významně delší poločas než nezměněná látka.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky diazepam na CNS byly u kosmanů a makaků rhesus pozorovány při nízkých dávkách (nad 1 mg/kg i.v.). Studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů, křečků a opic identifikovaly jako cílový orgán játra. Toxicita se projevuje zvýšením hmotnosti jater, zvýšenou hladinou transamináz, hepatocelulární hypertrofií, zvýšeným obsahem lipidů a retencí žluči.

Řada studií poskytla slabý důkaz o mutagenním potenciálu při vysokých koncentracích, které jsou však vysoko nad terapeutickými dávkami u člověka. V dlouhodobých studiích u potkanů, psů, křečka a kosmanů nebyl nalezen žádný důkaz o diazepamem indukované kancerogenitě.

Diazepam vykázal nepříznivé účinky na spermatogenezi. Bylo hlášeno, že u myši vystavených diazepam perorálně a u křečka po perorálním a intravenózním podání v dávkách několikanásobně vyšších než maximální terapeutické dávky u člověka, se vyskytly teratogenní účinky.

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí pro malý význam při klinickém použití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

benzylalkohol
bezvodý ethanol
propylenglykol
kyselina benzoová
natrium-benzoát
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z hnědého skla třídy I s barevným proužkem, vložka z PVC s Al folií, krabička.
Velikost balení: 10 ampulí po 2 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pro podání infuze se doporučuje 5-10% roztok glukózy nebo 0,9% roztok NaCl.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

70/099/91-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 11. 1991

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 11. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 11. 2018