

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Diazepam JGL 2 mg tablete
Diazepam JGL 5 mg tablete
Diazepam JGL 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2 mg: Jedna tableta sadrži 2 mg diazepama
5 mg: Jedna tableta sadrži 5 mg diazepama
10 mg: Jedna tableta sadrži 10 mg diazepama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

	2 mg tablete	5 mg tablete	10 mg tablete
Laktoza	112, 257 mg	109,00 mg	104,274 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Diazepam JGL 2 mg tableta je narančaste boje s mrljama tamnijeg intenziteta, jednoličnog oblika i veličine, glatke površine i oštih neoštećenih bridova. Jedna ploha tablete s urezom, a druga s natpisom „DIAZEPAM 2”. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Diazepam JGL 5 mg tableta je žute boje, jednolična oblika i veličine, glatke površine i oštih, neoštećenih bridova. Jedna ploha tablete s urezom, a druga s natpisom „DIAZEPAM 5”. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Diazepam JGL 10 mg tableta je plave boje s mrljama tamnijeg intenziteta, jednolična oblika i veličine, glatke površine i oštih neoštećenih bridova. Jedna ploha tablete s urezom, a druga s natpisom „DIAZEPAM 10”. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Diazepam JGL se koristi:

- u liječenju anksioznosti u odraslih,
- kao hipnotik za kratkotrajno liječenje insomnije. Benzodiazepini su indicirani samo u težim slučajevima insomnije koja utječe na obavljanje uobičajenih dnevnih aktivnosti, odnosno dovodi do bolesnikove krajnje iscrpljenosti.
- u terapiji simptoma sindroma ustezanja od alkohola,
- kao dodatna terapija pri spazmima skeletne muskulature, uključujući tetanus i cerebralnu spastičnost
- kao dodatak liječenju kod nekih vrsta epilepsija,
- u premedikaciji prije operativnog zahvata za smirenje

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje mora biti individualno prilagođeno kako bi se postigao optimalan učinak. Liječenje treba započeti s najmanjom učinkovitom dozom koja odgovara određenom stanju.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti dio 4.4) ovisno o indikaciji, ali ne smije biti dulje od 4 tjedna za insomniju, odnosno 8-12 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.

Anksiozna stanja

Odrasli

Uobičajena doza: 2 mg 3 puta dnevno.

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

Insomnija

U liječenju insomnije primjenjuje se u dozi od 4 – 10 mg navečer prije spavanja, dok se kod insomnije udružene s anksioznosti primjenjuje u dozi od 5 – 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

Odrasli

Za simptomatsko liječenje sindroma ustezanja od alkohola diazepam se daje peroralno u dozi od 5 do 20 mg, ponovljeno ako je potrebno nakon 2 do 4 sata.

Drugi pristup liječenju je primjena 10 mg diazepama 3 do 4 puta tijekom prvih 24 sata, nakon čega se doza smanjuje na 5 mg, 3 do 4 puta dnevno prema potrebi.

U slučaju teških simptoma i nastupa *delirium tremens*-a, treba razmotriti intravensku ili intramuskularnu primjenu diazepama.

Stanja povezana sa spazmima skeletne muskulature

Odrasli

Spazam muskulature: 2 do 15 mg dnevno u podijeljenim dozama.

Liječenje cerebralne spastičnosti u određenim slučajevima: 2 do 60 mg dnevno u podijeljenim dozama.

Dodatna terapija u kontroli mišićnog spazma kod tetanusa: 3 do 10 mg/kg tjelesne težine dnevno. Doza treba biti u skladu s težinom kliničke slike te se u iznimno teškim slučajevima primjenjuju veće doze.

Djeca

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

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

Dodatna terapija u liječenju nekih vrsta epilepsije (npr. mioklonus)

Odrasli

2 do 60 mg dnevno u podijeljenim dozama.

Premedikacija prije manjih kirurških zahvata

Odrasli

5 do 20 mg.

Djeca

2 do 10 mg.

Posebne populacije

Starije osobe

U pravilu se preporučuje primjena polovice uobičajene doze.

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre treba primjenjivati manje doze.

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Ovaj je lijek namijenjen za oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

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

Miastenija gravis.

Teška respiratorna insuficijencija.

Sindrom apneje u snu.

Teška jetrena insuficijencija.

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. Ovakva kombinacija može povećati kliničke učinke diazepama s mogućom pojavom teške sedacije te kliničkom manifestacijom depresije disanja i negativnog učinka na kardiovaskularni sustav (vidjeti dio 4.5).

Pozitivna anamneza za ovisnost o alkoholu, lijekovima ili drugim tvarima

Diazepam bi trebalo uz izuzetni oprez primjenjivati u bolesnika s anamnestičkim podatkom za

ovisnost o alkoholu, lijekovima ili drugim tvarima.

Primjenu diazepama potrebno je izbjegavati u bolesnika koji su ovisni o tvarima koje depresivno djeluju na 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 od ovisnosti raste s dozom i trajanjem liječenja. To se osobito odnosi na bolesnike s već poznatom ovisnošću o alkoholu i/ili lijekovima/opojnim drogama u anamnezi ili na bolesnike sa značajnim poremećajima osobnosti. Ključne su redovite kontrole tih bolesnika, pri čemu treba izbjegavati rutinsko propisivanje lijeka, a liječenje treba prekidati postupno.

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, depersonalizacija, hiperakuzija, ukočenost i drhtanje ekstremiteta, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir, halucinacije i epileptički napadi.

Povratna nesanica i anksioznost

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

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti dio 4.2) ovisno o indikaciji, ali ne smije biti dulje od 4 tjedna za nesanicu, odnosno 8-12 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 sustezanja.

Amnezija

Treba imati na umu da benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju. Anterogradna amnezija može se pojaviti pri primjeni terapijskih doza, a rizik se povećava s primjenom većih doza. Amnestički učinak može biti povezan s neprikladnim ponašanjem. Ovo stanje obično se javlja nekoliko sati nakon uzimanja lijeka te bi zbog smanjivanja rizika bolesnik trebao biti siguran da će imati 7 – 8 sati neprekinutog sna (vidjeti dio 4.8).

Psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije

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

pojave spomenuti simptomi, treba prekinuti primjenu lijeka.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

Benzodiazepini nisu indicirani u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre jer mogu ubrzati nastanak encefalopatije. U bolesnika s kroničnom bolešću jetre doziranje lijeka mora biti smanjeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je pridržavati se uobičajenih mjera opreza u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. U bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije vrijeme polueliminacije diazepama ostaje nepromijenjeno, pa nije potrebna prilagodba doze.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

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

Ostala važna upozorenja

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).

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

Preporučuje se primjena manjih doza u bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika za pojavu depresije disanja.

Pomoćne tvari

Diazepam JGL sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Oksidativni metabolizam diazepama posredovan je CYP3A4 i CYP2C19 izoenzimima. Oksazepam i temazepam su dodatno konjugirani s glukuronskom kiselinom. Posljedično ovome, supstrati koji su modulatori CYP3A4 i CYP2C19, mogu potencijalno promijeniti farmakokinetiku diazepama.

Lijekovi kao cimetidin, ketokonazol, fluvoksamin, fluoksetin i omeprazol, koji su inhibitori CYP3A4 ili CYP2C19, mogu izazvati pojačanu i produljenu sedaciju. Također postoje podaci da diazepam utječe na metaboličko izlučivanje fenitoina.

Cisaprid može rezultirati privremenim povećanjem sedacijskih učinaka peroralno primijenjenih benzodiazepina zbog njihove ubrzane apsorpcije.

Farmakodinamičke interakcije

Pojačano djelovanje na sedaciju, respiraciju i hemodinamiku može nastupiti u slučaju istodobne primjene diazepama s tvarima koje imaju sedacijski učinak na SŽS kao što su antipsihotici, anksiolitici/sedativi, antidepresivi, hipnotici, antiepileptici, narkotički analgetici, anestetici, sedacijski antihistaminici i alkohol.

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

Pogledajte dio 4.9 s upozorenjima za druge tvari koje imaju sedacijski učinak na SŽS, uključujući alkohol.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ne preporučuje se primjena diazepama u trudnoći, osobito tijekom prvog i posljednjeg tromjesečja, osim u strogoj indikaciji.

Ukoliko se diazepam koristi tijekom prvog tromjesečja trudnoće može doći do blagog porasta rizika od prirođenih anomalija, posebno rascjepa nepca, ali uzročna povezanost nije sa sigurnošću dokazana.

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

Ako se zbog određene indikacije lijek mora primijeniti tijekom zadnje faze trudnoće ili tijekom poroda, zbog farmakološkog djelovanja diazepama mogu se očekivati određeni učinci na novorođenče kao što su hipotermija, hipotonija, nepravilnosti srčanog ritma, smetnje sisanja i umjerena depresija disanja. Treba naglasiti da u novorođenčadi još nije u potpunosti razvijen enzimski sustav koji sudjeluje u metabolizmu i eliminaciji lijeka (osobito kod nedonoščadi).

Nadalje, djeca majki koje su kontinuirano uzimale benzodiazepine tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće mogu razviti fizičku ovisnost, a postoji i rizik od razvoja simptoma ustezanja u postnatalnom razdoblju.

Dojenje

Diazepam se izlučuje u mlijeko, stoga se primjena diazepama tijekom dojenja treba izbjegavati.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Diazepam JGL značajno utječe 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 skraćanja 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 te se javljaju pretežno na početku liječenja i obično nestaju s produljenom primjenom lijeka.

Poremećaji živčanog sustava

Ataksija, dizatrija, otežan govor, glavobolja, tremor, omaglica.

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

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 nuspojava, liječenje se mora prekinuti. Uglavnom se pojavljuju u djece i u starijih osoba.

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

Dugotrajna primjena (čak 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.

Krvožilni poremećaji

Hipotenzija, oslabljena cirkulacija.

Pretrage

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

Srčani poremećaji

Insuficijencija srca, uključujući srčani zastoj

Poremećaji probavnog sustava

Mučnina, suha usta ili hipersalivacija, konstipacija.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko žutica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Kožne reakcije.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Inkontinencija, retencija urina.

Poremećaji oka

Nejasan vid, diplopija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Respiratorna depresija, uključujući respiratorno zatajenje.

Poremećaji uha i labirinta

Vrtoglavica.

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

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

Liječenje

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

Daljnja apsorpcija trebala bi se spriječiti primjenom odgovarajućih metoda, npr. primjenom aktivnog ugljena unutar 1 – 2 sata od ingestije. U slučaju primjene aktivnog ugljena potrebno je zaštititi dišne puteve u bolesnika s poremećajem svijesti. U slučaju istodobne ingestije i drugih lijekova, može se razmotriti gastrička lavaža, iako ovo nije rutinska mjera liječenja.

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

Ako se pojavi ekscitacija, barbiturate ne bi trebalo primjenjivati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, derivati benzodiazepina

ATK oznaka: N05BA01

Mehanizam djelovanja

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

Diazepam i njegovi metaboliti u visokom se postotku vežu za bjelančevine plazme (98%). Diazepam i njegovi metaboliti prolaze krvno-moždano i placentarnu barijeru i mogu se također naći u majčinoj 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. Oksazepam i temazepam su dodatno konjugirani s glukuronskom

kiselinom.

Eliminacija

Smanjenje koncentracije u plazmi nakon peroralne primjene odvija se u dvije faze. Nakon početne brze i opsežne distribucijske faze slijedi produljena završna faza izlučivanja (vrijeme polueliminacije do 48 sati). Vrijeme polueliminacije aktivnog metabolita N-desmetildiazepam iznosi do 100 sati.

Diazepam i njegovi metaboliti izlučuju se uglavnom urinom, pretežno u konjugiranim oblicima.

Klirens diazepam 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 diazepam.

Farmakokinetika posebnih skupina bolesnika.

Vrijeme polueliminacije može biti produljeno u novorođenčadi, starijih osoba te bolesnika s bolešću jetre. Kod poremećene funkcije bubrega vrijeme polueliminacije diazepam je promijenjeno. Nije utvrđena jasna povezanost između razine diazepam u krvi i njegovih kliničkih učinaka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Utjecaj na plodnost

U toksikološkim ispitivanjima utjecaja diazepam 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.

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

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

Kancerogenost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Diazepam JGL 2 mg tablete:

laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat, vrsta A
talk
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
želatina
boja marelice 03308

Diazepam JGL 5 mg tablete:

laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat, vrsta A

talk
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
želatina
žuti željezov oksid (boja E 172)

Diazepam JGL 10 mg tablete:

laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat, vrsta A
talk
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
želatina
plava boja 01679

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju, na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

3 PVC/Al blistera s po 10 tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Diazepam JGL 2 mg tablete: HR-H-360524072

Diazepam JGL 5 mg tablete: HR-H-483159076

Diazepam JGL 10 mg tablete: HR-H-159931738

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

19. 10. 2004./30.10.2015.

19. 10. 1995./30.10.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Listopad, 2015.