

1.3.1	Diazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Apaurin 5 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 5 mg diazepama.

2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje (ena ampula) vsebuje 10 mg diazepama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

	1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje	2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje (ena ampula)
etanol	85,375 mg	170,75 mg
benzilalkohol (E1519)	15,7 mg	31,4 mg
propilenglikol (E1520)	414 mg	828 mg
benzojska kislina (E210)	2,2 mg	4,4 mg
natrijev benzoat (E211)	48,8 mg	97,6 mg
natrij	7,796 mg	15,593 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje (injekcija/infuzija)

Raztopina je bistra, rahlo rumene ali zelenkastorumene barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Akutna anksioznost in agitiranost, abstinenčni sindrom pri odvisnosti od alkohola (delirium tremens), epileptični status, tetanus, akutni centralni in periferni mišični spazmi.

Anestezija: premedikacija, uvajanje v anestezijo, kardioverzija, manjši kirurški posegi, endoskopija.

V porodništvu: za lajšanje poroda, pri placenti previji, eklampsiji in preeklampsiji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje mora biti prilagojeno bolniku. Pri akutnih stanjih lahko odmerek ponovimo po 1 uri, običajni presledek pa je 4 ure. Manjše odmerke (2 mg do 5 mg) in počasno povečevanje odmerka priporočamo pri starejših in oslabeledih bolnikih in pri sočasnem jemanju drugih sedativov.

Akutna anksioznost ali vznemirjenost

5 mg do 10 mg diazepama damo intravensko ali intramuskularno, po potrebi odmerek ponovimo po 4 urah.

Delirium tremens

10 mg do 20 mg damo intravensko ali intramuskularno, po potrebi zdravilo v odmerku 5 mg do 10

1.3.1	Diazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

mg ponovimo vsake 4 ure.

Epileptični status

Odrasli: 0,15 mg do 0,25 mg na kilogram telesne mase počasi intravensko ali intramuskularno, po potrebi odmerek ponovimo po 30 do 60 minutah ali v kapljični infuziji (največji odmerek je 3 mg na kilogram telesne mase v 24 urah).

Otroci, stari od 30 dni do 5 let: 0,2 mg do 0,5 mg počasi intravensko vsaki 2 minuti do 5 minut, dokler ne dosežemo skupnega odmerka 5 mg.

Otroci, starejši od 5 let: 1 mg vsaki 2 minuti do 5 minut počasi intravensko, dokler ne dosežemo skupnega odmerka 10 mg; če je potrebno, se enako odmerjanje ponovi po 2 do 4 urah.

Tetanus

Odrasli: 0,1 mg do 0,3 mg na kilogram telesne mase počasi intravensko v 1- do 4-urnih presledkih ali v kapljični infuziji 3 mg do 4 mg na kilogram telesne mase v 24 urah.

Otroci, stari od 30 dni do 5 let: 1 mg do 2 mg intravensko ali intramuskularno, po potrebi odmerek ponovimo vsake 4 ure.

Otroci, starejši od 5 let: 5 mg do 10 mg intravensko ali intramuskularno, po potrebi odmerek ponovimo vsake 4 ure.

Akutni mišični spazmi

Odrasli: 10 mg do 20 mg enkrat do dvakrat na dan intravensko ali intramuskularno.

Otroci, starejši od 5 let: 2 mg do 10 mg enkrat do dvakrat na dan intravensko ali intramuskularno.

Porodništvo

Preeklampsija: na začetku 10 mg do 20 mg počasi intravensko, potem 5 mg do 10 mg peroralno trikrat na dan.

Eklampsija: na začetku 10 mg počasi intravensko, potem v kapljični infuziji (do 100 mg v 24 urah).

Placenta previja: 10 mg do 20 mg počasi intramuskularno ali intravensko, po potrebi odmerek ponovimo.

Pri porodu: 10 mg do 20 mg intravensko ali intramuskularno, ko je maternično ustje odprto za 2 do 3 prste.

Anestezija, diagnostika, premedikacija

Odrasli: 10 mg do 20 mg eno uro pred načrtovano operacijo.

Otroci, starejši od 5 let: 2 mg do 10 mg eno uro pred načrtovano operacijo.

Uvajanje v anestezijo

0,2 mg do 0,5 mg na kilogram telesne mase počasi intravensko.

Kardioverzija, endoskopija, radiološke preiskave in manjši kirurški posegi

Odrasli: 10 mg do 30 mg počasi intravensko.

Otroci, starejši od 5 let: 0,1 mg do 0,2 mg na kilogram telesne mase počasi intravensko.

Način uporabe

Intramuskularno dajanje: Zdravilo injiciramo globoko v mišico.

Intravensko dajanje: Zdravilo injiciramo strogo intravensko, zelo počasi, največ 5 mg (1 ml) v minuti, v velike vene.

Infuzije: Raztopino za infuzijo (50 mg/ml do 100 mg/ml raztopina glukoze ali 9 mg/ml raztopina natrijevega klorida) pripravimo tik pred uporabo. Infuzijski tekočini (najmanj 250 ml) dodamo vsebino ampule naenkrat (največ 2 ampuli hkrati), dobro premešamo in takoj uporabimo.

Injekcij Apaurina ne smemo mešati ali razredčevati z drugimi raztopinami zdravil v isti brizgalki ali infuzijski steklenici.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost za druge benzodiazepine,
- akutni glavkom z ozkim zakotjem,
- akutna dihalna odpoved,
- miastenija gravis,

1.3.1	Diazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali, analgetiki in drugimi psihofarmaki,
- koma.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri starejših bolnikih, otrocih in bolnikih z organskimi spremembami osrednjega živčevja uvajamo Apaurin v zdravljenje previdno in postopno, ker ga bolniki zelo različno prenašajo. Previdnost je potrebna pri kroničnih pljučnih obolenjih, ker se respiratorna insuficienca lahko poslabša.

Skrbno je treba nadzorovati bolnike s hudimi ledvičnimi ali jetrnimi okvarami, s hudim srčnim popuščanjem, s psihozami in tiste, ki so nagnjeni k odvisnosti od alkohola, psihofarmakov in nedovoljenih psihoaktivnih substanc.

Dojenčkom, mlajšim od 6 mesecev, dajemo zdravilo samo v nujnih primerih.

Intramuskularno dajanje diazepama (ne pa peroralno ali intravensko) lahko podobno kot intramuskularno dajanje različnih drugih zdravil povzroči povečanje količine serumske kreatin fosfokinaze, ki je največje 12 do 24 ur po dajanju. Na to je treba biti pozoren pri diferencialni diagnozi miokardnega infarkta.

Intraarterijskega dajanja se moramo izogibati zaradi možnosti nastanka nekroze.

Po intravenskem dajanju sta možni dolgotrajnejša sedacija in anterogradna amnezija, zato moramo ambulantne bolnike, ki so dobili Apaurin parenteralno (predvsem intravensko), nadzorovati najmanj 1 uro in nato naj odidejo s primernim spremstvom.

Tveganje zaradi sočasne uporabe opioidov

Sočasna uporaba zdravila Apaurin in opioidov lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj se sedativna zdravila, kot so benzodiazepini, ali sorodna zdravila, kot je zdravilo Apaurin, lahko sočasno predpisujejo z opioidi le pri bolnikih, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Pri odločitvi, da se zdravilo Apaurin predpiše sočasno z opioidi, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti kar se da kratko (glejte tudi splošna priporočila za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je tudi naročiti bolnikom in (kjer je to smiselno) njihovim skrbnikom, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Etanol

To zdravilo vsebuje 10,6 vol % etanola (alkohola), to je 170,75 mg na ampulo (85,375 mg/ml), kar ustreza 21,5 ml piva in 8,9 ml vina na ampulo (10,75 ml piva in 4,45 ml vina/ml). Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom. Na vsebnost etanola (alkohola) morajo biti pozorne nosečnice in doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji in epilepsijo.

Benzilalkohol

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije. Ne smemo ga dajati novorojenčkom (do 4. tedna starosti). Dajanje zdravil, ki vsebujejo benzilalkohol, novorojenčkom ali nedonošenčkom je bilo povezano s smrtno nevarnim "sindromom lovljenja sape" (simptomi vključujejo nenadno lovljenje sape, hipotenzijo, bradikardijo in srčno-žilni kolaps). Najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana. Zaradi možnega kopičenja pri majhnih otrocih (mlajših od 3 let) se zdravila, ki vsebujejo benzilalkohol, pri njih ne smejo uporabljati več kot en teden. Zdravila, ki vsebujejo benzilalkohol, je treba uporabljati previdno med nosečnostjo in dojenjem ter pri bolnikih z boleznimi jeter ali ledvic. Prevelike količine benzilalkohola se lahko kopičijo v bolnikovem telesu in povzročajo metabolično acidozo.

Propilenglikol

To zdravilo je treba uporabljati previdno pri otrocih, mlajših od 5 let, še posebno, če otrok prejema

1.3.1	Diazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

tudi druga zdravila, ki vsebujejo propilenglikol ali alkohol. Zaradi vsebnosti propilenglikola uporaba zdravila ni priporočljiva med nosečnostjo in dojenjem ter pri bolnikih z ledvično in jetrno okvaro, razen če koristi upravičujejo morebitna tveganja.

Benzojska kislina (E210) in natrijev benzoat (E211)

Benzojska kislina (E210) in natrijev benzoat (E211) lahko povečata tveganje za zlatenico pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

Natrij

Ena ampula vsebuje 15,593 mg natrija, kar je enako 0,78 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Pri dajanju odmerkov, enakih oziroma večjih od 2,95 ml, je treba upoštevati, da je vsebnost natrija enaka oziroma presega 1 mmol (23 mg).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med zdravljenjem z diazepamom bolnik ne sme piti alkoholnih pijač, ker se njihov učinek poveča. Pri sočasnem jemanju diazepamoma s sedativi, antidepresivi, antipsihotiki, barbiturati, opioidi, anestetiki, zaviralci MAO, antiepileptiki in antihistaminiki je zaviralni učinek na osrednje živčevje večji.

Učinek diazepamoma poveča tudi sočasno jemanje eritromicina ali rifampicina.

Diazepam zmanjša učinek levodope.

Cimetidin zmanjša očistek diazepamoma in okrepi njegovo delovanje.

Omeprazol upočasni presnovo diazepamoma in podaljša čas njegovega delovanja in izločanja.

Sočasno jemanje antimikotikov – itrakonazola, flukonazola in ketokonazola - lahko poveča količino diazepamoma v plazmi in povzroči neželene učinke.

Peroralni kontraceptivi lahko zmanjšajo presnovo diazepamoma.

Opioidi

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini, ali sorodna zdravila, kot je zdravilo Apaurin, z opioidi poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nosečnicam diazepamoma ne priporočamo. Indiciran je le v nujnih primerih, če pričakovana korist zdravljenja opravičuje tveganje.

Dojenje

Diazepam se izloča z mlekom, zato ga doječim materam ne dajemo, razen v nujnih primerih, takrat pa ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Apaurin močno vpliva na psihofizične sposobnosti, zato je med zdravljenjem prepovedano upravljati motorna vozila ali stroje.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z diazepamom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),

1.3.1	Diazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				Nevtropenija ¹
Psihiatrične motnje	utrujenost, zaspanost	zmedenost, depresija, dizartrija, nerazločen govor, upočasnjenost, zmanjšanje libida		
Bolezni živčevja	ataksija	glavobol, omotica, tremor, motnje spomina	vrtočlavlava	
Očesne bolezni		zamegljen vid, dvojni vid, nistagmus		
Srčne bolezni		bradikardija		srčne prevodne motnje ³
Žilne bolezni		sinkopa, srčnožilni kolaps, hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			Kolcanje ³	začasen zastoj dihanja ³
Bolezni prebavil		zaprtje, slabost, spremembe v salivaciji		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				Zlatenica ²
Bolezni kože in podkožja			koprivnica, izpuščaji	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišična slabost		
Bolezni sečil		inkontinenca, zastoj seča		
Motnje reprodukcije in dojk		motnje menstrualnega ciklusa		
Splošne težave		bolečina na mestu	Eritem ⁴ ,	tromboflebitis na

1.3.1	Diazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

in spremembe na mestu aplikacije		vbrizganja ⁴	bolečina na pritisk ⁴	mestu vbrizganja ³ , alergijske reakcije ³
---	--	-------------------------	----------------------------------	--

¹ Pri dolgotrajnejšem zdravljenju priporočamo občasen pregled krvne slike.

² Pri dolgotrajnejšem zdravljenju priporočamo občasen nadzor funkcionalnih jetrnih testov.

³ Pri intravenskem dajanju

⁴ Pri intramuskularnem dajanju

Po dajanju velikih odmerkov pri preeklampsiji ali eklampsiji so včasih pri novorojenčkih opazili mišično slabost in hipotermijo.

Pri vseh benzodiazepinih lahko izjemoma pride do paradokсне reakcije. Če se pojavijo agitacija, anksioznost, halucinacije, povečana mišična spastičnost, nespečnost, razjarjenost, motnje spanja in stimulacija, je treba z zdravljenjem prenehati.

Med zdravljenjem in po zdravljenju z diazepamom so opazili manjše spremembe v EEG-ju (najpogosteje nizkovoltno hitro aktivnost), ki pa niso klinično pomembne.

Pri dolgotrajnejšem jemanju benzodiazepinov se spremeni toleranca zanje, lahko pa se razvijejo znaki psihične in fizične odvisnosti. Nevarnost razvoja odvisnosti je večja pri jemanju velikih odmerkov in pri dolgotrajnem jemanju.

Po nenadnem prenehanju jemanja diazepama so opazili podobne abstinenčne simptome, kot pri barbituratih in alkoholu (konvulzije, tremor, abdominalne in mišične krče, bruhanje, potenje).

Hujši abstinenčni simptomi se pojavijo pri bolnikih, ki so jemali velike odmerke dlje časa. O blažjih abstinenčnih simptomih (disforiji, nespečnosti) so po nenadnem prenehanju jemanja, poročali pri bolnikih, ki so jemali terapevtske odmerke benzodiazepinov več mesecev. Zato se pri dolgotrajnem jemanju nenadnemu prenehanju zdravljenja izogibamo in dnevne odmerke zmanjšujemo postopoma.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju se pojavijo somnolenca, omotica, utrujenost, disartrijska in dihalna odpoved. Izjemoma se lahko pojavijo koma, hiporefleksija ali arefleksija, respiratorna insuficienca ali celo zastoj dihanja, posebno če je bolnik hkrati pil alkohol ali zaužil druge zaviralce osrednjega živčevja.

Bolnika skrbno nadzorujemo na oddelku za intenzivno nego; v hujših primerih, zlasti pri depresiji dihanja, mu predpišemo specifični antagonist benzodiazepinskih receptorjev flumazenil.

Razpolovna doba flumazenila je približno eno uro in je krajša od razpolovne dobe diazepama. Zato je za vzdrževanje ustrezne stopnje zavesti potrebno večkratno dajanje flumazenila, najbolje v obliki infuzije. Priporočeni začetni odmerek flumazenila je 0,3 mg intravensko. Če v 60 sekundah ne

1.3.1	Diazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

dosežemo zelenega učinka, lahko ponavljamo odmerke po 0,1 mg, dokler se bolnik ne prebudi oz. največ do 2 mg. Enake odmerke damo tudi, če se po prebujanju ponovno pojavijo motnje zavesti. V takih primerih se lahko odločimo tudi za intravensko infuzijo z 0,1 mg do 0,4 mg flumazenila na uro, odvisno od stopnje budnosti, ki jo želimo doseči. Čeprav je flumazenil učinkovit antidot pri zastrupitvah z benzodiazepini, ga pri zastrupitvah z njimi pri bolnikih z epilepsijo ne dajemo, ker lahko sproži krče.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: anksiolitiki, benzodiazepini, oznaka ATC: N05BA01.

Mehanizem delovanja

Diazepam je benzodiazepinsko zdravilo s širokim področjem delovanja. Deluje anksiolitično, hipnosedativno, mišično relaksantno in antikonvulzivno prek specifičnih benzodiazepinskih receptorjev, ki so najštevilnejši v limbičnem sistemu, hipotalamusu, malih možganih in korpusu striatumu. Ti receptorji in receptorji GABA tvorijo anatomsko in funkcionalno enoto. Po vezavi diazepama na receptor se poveča gabaergična transmisija in tudi inhibicija v osrednjem živčevju. Posledica je antikonvulzivno in mišično relaksantno delovanje. Zaradi močnejšega delovanja GABA se zmanjša delovanje ekscitacijskih nevrotansmitorjev serotonina, noradrenalina in acetilholina, kar poveča anksiolitično in hipnosedativno delovanje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija diazepama iz prebavil je hitra in popolna. Srednji razpolovni čas je 15 do 90 minut pri odraslih in 15 do 30 minut pri otrocih. Ta čas je enak času, ki je potreben, da zdravilo začne učinkovati.

Po intramuskularnem dajanju je absorpcija pri nekaterih bolnikih slabša in učinkovitost nastopi kasneje kot po peroralnem dajanju.

Porazdelitev

Diazepam je zelo lipofilen in se hitro porazdeli po telesu. Navidezni volumen porazdelitve je približno 1,1 l/kg, kar kaže, da se intenzivno veže na beljakovine. Na beljakovine v plazmi se ga veže 98 % do 99 %. Koncentracija diazepama v plazmi se zmanjšuje v dveh stopnjah: v porazdelitveni stopnji je razpolovni čas 30 minut, v stopnji izločanja pa 30 ur.

Biotransformacija

Diazepam se presnavlja v jetrih. Tvorijo se trije presnovki. Glavni presnovek je N-demetil Diazepam, ki je biološko aktiven in ima daljši razpolovni čas izločanja kot diazepam. Preostala dva presnovka sta oksazepam in temazepam. Oba sta biološko učinkovita, vendar ne doprineseta veliko k farmakodinamskim učinkom diazepama, ker je njun razpolovni čas izločanja krajši kot razpolovni čas izločanja osnovnega zdravila.

Izločanje

Pri bolnikih s hudo cirozo jeter, akutnim virusnim hepatitisom ali kroničnim aktivnim hepatitisom se plazemski razpolovni čas podvoji. Počasnejša biotransformacija v jetrih ni resen problem, ker ima diazepam velik terapevtski indeks in ima N-demetil Diazepam, eden od aktivnih presnovkov, pomembno daljši razpolovni čas izločanja kot sam diazepam.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

1.3.1	Diazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Raziskave akutne toksičnosti na laboratorijskih živalih so pokazale velik razpon vrednosti LD₅₀, odvisno od vrste nosilca oz. topila, uporabljenega za pripravo posamezne farmacevtske oblike diazepama. Pri miših so bile vrednosti LD₅₀ 48 mg/kg do 720 mg/kg diazepama po peroralnem, 37 mg/kg do 220 mg/kg po intraperitonealnem, 300 mg/kg do 800 mg/kg in več po subkutanem in 25 mg/kg do 275 mg/kg po intravenskem dajanju. Vrednosti LD₅₀ pri podganah so bile 352 mg/kg do 1180 mg/kg po peroralnem, 46,5 mg/kg po intraperitonealnem, 6,35 mg/kg po subkutanem in 32 mg/kg po intravenskem dajanju diazepama.

Manjšo porabo hrane in upočasnjeno rast podgan so opazili v šest tednov trajajočem poskusu ugotavljanja kronične toksičnosti po peroralnem dajanju diazepama. Drugih sprememb niso ugotovili. Nasprotno, do povečanja porabe hrane in s tem povečanja telesne mase je prišlo pri podganah, ki so dobivale diazepam intravensko. Toleranca se ni razvila. Pri podganah, psih in opicah, ki so jim 1 mesec do 6 mesecev dajali diazepam peroralno, se niso pojavile spremembe, povezane z zdravilom. Poškodbe jeter so ugotovili pri kuncih, ki so jim 1 mesec dajali diazepam intravensko.

Ko so diazepam dajali mišim in kuncem intravensko v obliki emulzije, ni bilo znakov bolečin, draženja ali nekroz. Ti znaki pa so bili prisotni po dajanju diazepama v vodni raztopini. Histološke preiskave niso pokazale znakov poškodb organov in krvnih žil pri psih po intraarterijskem dajanju diazepama.

Ugotovitve o učinkih diazepama na razmnoževanje si nasprotujejo. Poročajo o teratogenih učinkih pri miših, ki so dobivale diazepam peroralno, ali pri hrčkih po peroralnem in intravenskem dajanju diazepama, medtem ko pri podganah in kuncih diazepam po peroralnem dajanju ni bil teratogen. Dajanje diazepama v zadnji tretjini gravidnosti in med laktacijo lahko povzroči vedenjske spremembe pri živalih.

Raziskave *in vitro* niso pokazale mutagenega učinka diazepama.

Dokazali so, da diazepam ni kancerogen, čeprav so nekatere raziskave pokazale, da zdravilo lahko pospeši ali zavira razvoj nekaterih vrst tumorjev.

Ugotovili so, da ima diazepam imunotoksične lastnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

etanol
benzilalkohol (E1519)
propilenglikol (E1520)
benzojska kislina (E210)
natrijev benzoat (E211)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

1.3.1	Diazepam
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampula (rumenkasto rjavo steklo, Ph. Eur tip I): 10 ampul po 2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Injekcij Apaurin ne smemo mešati ali redčiti z raztopinami drugih zdravil v isti brizgi ali infuzijski steklenici.

Raztopino za infuzijo (50 mg/ml do 100 mg/ml raztopina glukoze ali 9 mg/ml raztopina natrijevega klorida) pripravimo tik pred uporabo. Infuzijski tekočini (najmanj 250 ml) dodamo vsebino ampule naenkrat (največ 2 ampuli hkrati), dobro premešamo in takoj uporabimo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00203/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 12. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 11. 2018