

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Valium® 5mg/ml solution for injection –2 ml

Валиум 5mg/ml инжекционен разтвор –2 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула Valium от 2 ml съдържа 10 mg диазепам (diazepam).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Седация при запазено съзнание: диагностични и терапевтични манипулации, като кардиоверсия, сърдечна катетеризация, ендоскопия, рентгенологични процедури, малки хирургични интервенции, редукция на дислокации и фрактури, биопсии, превръзка при изгаряния и др. за облекчение на страха, тревожността, острия стрес и намаление на спомените от такива процедури.

Премедикация и въвеждане в анестезия: намаляване на тревожността и напрежението преди хирургически интервенции.

Възбуда: В психиатрията Valium се използва за лечение на възбудни състояния, свързани с психични разстройства, включващи остра тревожност и паника, както и моторно безпокойство и делириум тремор.

Противогърчов ефект: лечение на статус епилептикус и други конвулсивни състояния (включително тетанус).

Гинекология и акушерство: лечение на еклампсия и улесняване на раждането.

Миорелаксация: като допълнително средство за облекчаване на рефлекторния мускулен спазъм, дължащ се на локална травма. Показан е за борба със спастичността, причинена от увреждане на спиналните и супраспиналните интерневрони, като церебрална парализа и параплегия, както и при атетоза и синдром на ригидния човек (stiff-man syndrome).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Стандартна доза:

За постигане на оптимален ефект, дозата трябва да бъде внимателно индивидуализирана. Обичайната дневна доза, предложена по-долу, ще отговори на нуждите на повечето пациенти, въпреки че ще има случаи, изискващи по-високи дози.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-4172, 06.02.99
Одобрено:	29/13.01.99



При възрастни и юноши обикновено се препоръчва парентерална доза от 2-20 mg интрамускулно (i.m.) или интравенозно (i.v.) приложение в зависимост от телесното тегло, показанието и тежестта на симптомите. При някои показания (напр. тетанус) понякога се налага прилагането на по-високи дози. Пациентите в старческа възраст и болните с увредена чернодробна функция трябва да получават намалени дози. Тези пациенти трябва да бъдат преглеждани редовно в началото на лечението, за да се сведе до минимум дозата и/или честотата на приложение с оглед да се предотврати предозиране, дължащо се на кумулиране.

Интравенозното инжектиране на Valium трябва винаги да се извършва бавно (приблизително 0,5-1 ml в минута), тъй като прекомерно бързото въвеждане може да доведе до апнея. Винаги трябва да има готовност за ресуситация.

Анестезиология

Премедикация и въвеждане в анестезия: За премедикация: 10-20 mg i.m.; деца 0,1-0,2 mg/kg телесно тегло, 1 час преди въвеждане в анестезия.

За въвеждане в анестезия: 0,2-0,5 mg/kg телесно тегло i.v.

Седация при запазено съзнание преди стресиращи терапевтични манипулации: 10-20 mg i.v., а при пациенти с особено високо тегло - 30 mg i.v.; деца - 0,1-0,2 mg/kg телесно тегло. Адаптирането на дозата към индивидуалните нужди на пациента се състои в първоначално инжектиране на 5 mg (1 ml), или 0,1 mg/kg телесно тегло при децата, последвано с постепенно увеличение с 50% от началната доза през 30 секунди.

Гинекология и акушерство

Еклампсия: При заплашващи гърчове: 10-20 mg i.v.; допълнителни дози според нуждите интравенозно или чрез продължителна инфузия (до 100 mg за 24 часа).

Улесняване на раждането: 10-20 mg i.m. (или i.v. при изключително силна възбуда), когато разширението на шийката на матката е 2-5 cm, 10-20 mg i.v. ще улеснят акушерските процедури и възстановяването на разреза при епизиотомия.

Тетанус

0,1-0,3 mg/kg телесно тегло трябва да се приложат i.v. през интервали от 1-4 часа. Алтернативно приложение - чрез продължителна инфузия или стомашна сонда (3-4 mg/kg телесно тегло за 24 часа).

Статус епилептикус

Противогърчов ефект при статус епилептикус: 0,15-0,25 mg/kg телесно тегло трябва да се приложат i.v., като се повтори при нужда след 10-15 минути или се приложи чрез продължителна инфузия. Максимална доза: 3 mg/kg телесно тегло за 24 часа.

Възбудни състояния

Възбуда при остри състояния на тревожност, моторно безпокойство или делириум тременс: Първоначално – 0,1-0,2 mg/kg телесно тегло i.v., повторно през интервали от 8 часа до отзвучаване на острите симптоми, след това се продължава с перорално лечение.

Пациенти в старческа възраст

Дозировка при пациенти в старческа възраст: При пациенти в старческа възраст трябва да се прилагат намалени дози. Тези пациенти трябва да бъдат преглеждани редовно в началото на лечението, за да се сведе до минимум дозата и/или честотата на приложение с оглед предотвратяване на предозиране, дължащо се на кумулиране.



Деца

Дозировка при деца: 0,1-0,3 mg/kg телесно тегло дневно. Бензодиазепините не трябва да се прилагат при деца без внимателна преценка на показанието. Продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка.

Увредена чернодробна функция

На пациентите с увредена чернодробна функция трябва да се дава намалена доза.

Valium инжекционен разтвор се прилага интравенозно или интрамускулно.

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към бензодиазепини или към някои от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Едновременна употреба на алкохол/ депресанти на ЦНС

Едновременната употреба на Valium с алкохол и/или депресанти на ЦНС трябва да се избягва. Такова едновременно приложение може да засили клиничните ефекти на Valium, което може да включва евентуално тежка седация, клинично значима респираторна и/или сърдечносъдова депресия (вж. точка 4.5).

Анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотици

Valium следва да се прилага особено внимателно при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотици.

Valium трябва да се избягва при пациенти със зависимост от депресанти на ЦНС, включително от алкохол, с изключение при случаи на овладяване на тежки реакции на отнемане.

Привикване

След многократна употреба в продължение на няколко седмици, може да се получи известна загуба на ефикасността по отношение на хипнотичния ефект на бензодиазепините.

Зависимост

Употребата на бензодиазепини и бензодиазепин-подобни средства може да доведе до развитие на физическа и психическа зависимост към тези продукти. Рискът от зависимост се увеличава с дозата и продължителността на лечение. Той е също така по-голям и при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотици, или при пациенти с подчертани нарушения на личността.

Симптоми на отнемане

Когато се развие физическа зависимост, рязкото преустановяване на лечението ще бъде съпроводено със симптоми на отнемане. Те може да включват главоболие, мускулна болка, изключително силна тревожност, напрежение, безпокойство, объркване и раздразнителност. В тежки случаи може да се наблюдават следните симптоми: дереализация, деперсонализация, хиперакузис, изтръпване и мравучкане на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум и допир, халюцинации или епилептични припадъци.



При пациенти с хронична респираторна недостатъчност може да се наложи дозата да бъде намалена.

Rebound безсъние и тревожност

При преустановяване на лечението може да възникне преходен синдром, при който симптомите, довели до лечение с бензодиазепин, може да се появят отново в по-изразена форма. Той може да се придружава от други реакции, включително промени в настроението, тревожност или нарушения на съня и безпокойство. Тъй като рискът от симптоми на отнемане/rebound явления е по-голям след рязко преустановяване на лечението, препоръчва се дозировката да се намалява постепенно.

Амнезия

Бензодиазепините може да предизвикат антероградна амнезия. Антероградна амнезия може да се наблюдава при употреба на лечебни дози, като рискът се увеличава при по-високи дози. Амнезийните ефекти може да са свързани с неадекватно поведение (вж. също точка 4.8).

Психични и „парадоксални” реакции

Известно е, че при употреба на бензодиазепини могат да се появят реакции като безпокойство, ажитация, раздразнителност, агресивност, налудност, гняв, кошмари, халюцинации, психози, неадекватно поведение и други нежелани поведенчески ефекти. При появата им употребата на лекарството трябва да бъде преустановено. Възникването им е по-вероятно при деца и пациенти в старческа възраст.

Специфични предупреждения за Valium инжекционен разтвор

Както при всяко вещество с потискащо действие върху ЦНС и/или с миорелаксанти свойства, трябва да се внимава особено, когато Valium се прилага при пациент с миастения гравис, поради съществуваща мускулна слабост.

Трябва да се внимава, когато Valium се прилага парентерално, особено интравенозно при пациенти в старческа възраст, тежко болни пациенти и пациенти с ограничен белодробен резерв, поради възможност от поява на апнея и/или сърдечен арест. Трябва да има на разположение апаратура за поддържане на жизнените функции, включително и за поддържане на дишането.

Бензиловият алкохол, който се съдържа във Valium инжекционен разтвор може да причини необратими увреждания при новородените, особено при недоносените деца. Поради това при тези пациенти инжекционният разтвор трябва да се използва само ако няма друга терапевтична алтернатива.

При инжектирането не трябва да се избират много малки вени. Особено стриктно трябва да се избягва интраартериалното приложение или екстравазация поради появата на венозни тромбози, флебит, локално дразнене, подуване и, по-рядко, съдови промени, особено след бързо интравенозно инжектиране.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ако Valium се комбинира с други средства с централно действие, трябва да се има предвид, че едновременна употреба с антипсихотици (невролептици), хипнотици, анксиолитици/седативни средства, антидепресанти, наркотични аналгетици.



антиепилептични лекарства, анестетици и седативни антихистамини, може да доведе до потенциране на ефектите им или до потенциране на действието на Valium.

Седативният ефект може да се засили, когато продуктът се употребява в комбинация с алкохол.

В случай на употреба с наркотични аналгетици може също да се засили и еуфорията, което да доведе до увеличаване на психичната зависимост. При пациентите в старческа възраст се налага специално наблюдение.

Фармакокинетично взаимодействие лекарство-лекарство (ВЛЛ)

Оксидативният метаболизъм на диазепам, водещ до образуване на N-деметилдiazepam, на 3 хидроксидiazepam (теназепам) и на оксазепам, се медира от изоензимите на цитохром P450 CYP2C19 и CYP3A. Както е установено в проучвания *in vitro*, реакцията на хидроксилиране се извършва основно от CYP3A изоформата, докато N-деметирането се медира от двата ензима CYP3A и CYP2C19. Резултатите от изпитвания *in vivo* при доброволци потвърждават наблюденията *in vitro*. Поради това, субстрати, които изменят действието на CYP3A и/или на CYP2C19, може потенциално да променят фармакокинетиката на диазепам. Лекарства като циметидин, кетоназол, омепразол, флувоксамин и флуоксетин, които са инхибитори на CYP3A или CYP2C19, могат да повишат и удължат седирането. Има също и съобщения, че диазепам повлиява метаболитното елиминиране на фенитоин.

4.6 Бременност и кърмене

Проучванията на бензодиазепините при животни са показали минимални ефекти върху плода, макар че при няколко изследвания се съобщава за късни поведенчески нарушения при потомството, експонирано *in utero*. Приложението на продукт по време на бременност трябва да се избягва освен ако липсва по-безопасна алтернатива. Както при другите лекарства, преди приложение на Valium по време на бременност, особено през първото и последното тримесечие, трябва внимателно да се прецени съотношението между възможния риск за плода и очакваната терапевтична полза за майката.

Ако, по наложителни медицински причини, продуктът се приложи през късната фаза на бременността или по време на раждане, може да се очакват ефекти върху новороденото като хипотермия, хипотония, нарушения на сърдечния ритъм на плода, лошо сучене и умерена респираторна депресия поради фармакологичното действие на съединението.

Трябва да се помни, че при новородени кърмачета ензимната система участваща в разграждането на лекарството, още не е напълно развита (особено при недоносени деца).

Освен това, новородени от майки, които хронично са използвали бензодиазепини през по-късните стадии на бременността, могат да са развили физическа зависимост и да са изложени на известен риск по отношение развитието на симптоми на отнемане в постнаталния период.

Тъй като бензодиазепините се открива в кърмата, Valium не трябва да се прилага по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите следва да бъдат информирани, че както и останалите лекарства от този вид, Valium може да промени способността на пациентите да извършват определени действия.



Седирането, амнезията, увредената способност за концентрация, както и променената мускулна функция могат да повлияят неблагоприятно способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са умора, сънливост и мускулна слабост. Те обикновено са доза-зависими. Тези явления се наблюдават предимно в началото на лечението и обикновено изчезват при продължителна употреба.

Нарушения на нервната система: Атаксия, дизартрия, главоболие, тремор, замайване. Антероградна амнезия може да се наблюдава при употреба на лечебни дози, като рискът се увеличава при по-високи дози. Амнезийните ефекти може да са свързани с неадекватно поведение.

Психични нарушения: Известно е, че при употреба на бензодиазепини се появяват парадоксални реакции като безпокойство, ажитация, раздразнителност, агресивност, налудности, гняв, кошмари, халюцинации, психози, неадекватно поведение и други нежелани поведенчески реакции. Ако това се случи, употребата на лекарството трябва да се преустанови. По-вероятно е те да възникнат при деца и пациенти в старческа възраст. Объркване, притъпени емоции, намалена бдителност, увеличаване или намаляване на либидото.

Продължителната употреба (дори в лечебни дози) може да доведе до развитие на физическа зависимост: преустановяване на лечението може да предизвика симптоми на отнемане или rebound явления (вж. точка 4.4).

Има съобщения за злоупотреба с бензодиазепини (вж. точка 4.4).

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции: Съобщава се за повишен риск от падане и фрактури при лица в старческа възраст, употребяващи бензодиазепини.

Стомашно-чревни нарушения: Гадене, сухота в устата или хиперсаливация, запек и други стомашно-чревни нарушения.

Нарушения на очите: Диплопия, размазано зрение.

Съдови нарушения: Хипотония, циркулаторна депресия.

Изследвания: Промени в честотата на сърдечната дейност, много рядко повишени трансаминази, повишена алкална фосфатаза в кръвта.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: Инконтиненция, задръжка на урината.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Кожни реакции.

Нарушения на ухото и лабиринта: Световъртеж.

Сърдечни нарушения: Сърдечна недостатъчност, включително и сърдечен арест.

Респираторни нарушения: Респираторна депресия, включително и дихателна недостатъчност.

Хепато-билиарни нарушения: Много рядко жълтеница.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: Може да се наблюдават венозна тромбоза, флебит, дразнене на мястото на инжектиране, локално подуване или, по-рядко, съдови промени, особено след бързо i.v. инжектиране.



Не трябва да се избират много малки вени за инжектиране; особено стриктно трябва да се интраартериалното приложение или екстравазация.

I.m. инжекция може да предизвика локална болка, в някои случаи придружена от еритема на мястото на инжектиране. Чувствителността е относително честа.

4.9 Предозиране

Симптоми

Обикновено бензодиазепините предизвикват сънливост, атаксия, дизартрия и нистагъм. Предозирането с Valium рядко е животозастрашаващо, ако лекарството се приема самостоятелно, но може да доведе до арефлексия, апнея, хипотония, сърдечно-респираторна депресия и кома. Предозирането на бензодиазепини обикновено се проявява с различна степен на депресия на централната нервна система, вариращо от сънливост до кома. В леките случаи симптомите включват сънливост, психическо разстройство и летаргия, при по-тежките случаи може да се наблюдават атаксия, хипотония, респираторна депресия, рядко кома и много рядко може да настъпи смърт. Ако настъпи кома, тя обикновено продължава няколко часа, но може да има протрахирано и циклично протичане, особено при пациенти в старческа възраст. Респираторната депресия, предизвикана от бензодиазепини, може да бъде по-сериозна при пациенти с респираторно заболяване.

Бензодиазепините засилват ефекта на другите лекарствени продукти с централно депресивно действие (включително алкохол).

Лечение

Проследяват се жизнените признаци на пациента и се прилагат поддържащи мерки според клиничното му състояние. Специално внимание трябва да се обърне на респираторната и сърдечносъдовата функция и на ефектите върху централната нервна система. Ефектът от провеждането на диализа не е известен.

При тежка депресия на ЦНС трябва да се има предвид приложението на флумазенил (Anexate®), специфичен интравенозно прилаган антидот, бензодиазепинов антагонист. Пациентите, при които се налага подобна интервенция, трябва да бъдат под постоянно наблюдение в болница. Флумазенил има кратък полуживот (около един час) и поради това се налага наблюдение на пациентите след отзвучаване на ефекта му. Приложението на флумазенил трябва да се използва с повишено внимание при наличие на лекарства, които понижават гърчовия праг (напр. трициклични антидепресанти). За допълнителна информация относно правилната употреба на този продукт вж. кратката характеристика на продукта на Anexate. Трябва да се внимава при употребата на Anexate при епилептици, лекувани с бензодиазепини.

При поява на възбуда не трябва да се прилагат барбитурати.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Анксиолитици. Бензодиазепинови производни, АТС код: N05BA01.

Бензодиазепин с анксиолитични, седативни, миорелаксиращи и антиконвулсентни свойства. Притежава слаба автономна активност.



5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

След мускулно инжектиране диазепам се резорбира напълно, макар и не винаги по-бързо отколкото след перорално приложение.

Разпределение

Диазепам и неговите метаболити се свързват във висока степен с плазмените протеини (дiazepam 98%). Диазепам и неговите метаболити преминават през кръвно-мозъчната и плацентарната бариера, като се откриват също и в кърмата в концентрации приблизително равни на една десета от плазмените концентрации на майката (вж. точка 4.6). Видимият обем на разпределение е 1-2 l/kg.

Метаболизъм

Диазепам се метаболизира основно до фармакологично активни метаболити като N-деметилдiazepam, темазепам и оксазепам.

Оксидативният метаболизъм на diazepam се медира от изоензимите CYP3A и CYP2C19. След това оксазепам и темазепам се конюгират до глюкуронова киселина.

Елиминиране

Профилът на намаление на плазмена концентрация-време е двуфазен, като началната фаза на бързо и екстензивно разпределение се последва от удължена фаза на терминално елиминиране (полуживот до 48 часа). Терминалният елиминационен полуживот на активния метаболит N-деметилдiazepam е до 100 часа. Диазепам и неговите метаболити се екскретират основно чрез урината, предимно в конюгирана форма. Клиринсът на diazepam е 20-30 ml/min.

Може да са нужни 2 седмици за достигане на равновесно състояние на метаболита.

Многократното дозиране води до акумулиране на лекарството и неговите метаболити. Последните изискват две седмици за постигане на състояние на устойчиво равновесие, като концентрациите им могат да надвишат тази на изходния продукт.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Елиминационният полуживот може да бъде удължен при новородени, при пациенти в старческа възраст и с чернодробно заболяване. При бъбречна недостатъчност времето на полуживот на diazepam остава непроменено.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ данни

6.1 Списък на помощните вещества

Бензоена киселина

Бензилов алкохол

Етанол (96 процентен)

Пропиленгликол

Натриев бензоат

Вода за инжекции.



6.2 Несъвместимости

Valium инжекционен разтвор може да се разрежда със следните инфузионни разтвори: натриев хлорид 0,9%, декстроза 5,5% или декстроза 10%.

Доказана е химическата и физическата стабилност на разтвора в продължение на 24 часа на стайна температура.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Препоръчаната максимална температура за съхранение на Valium инжекционен разтвор е 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

При неправилно съхранение съдържанието на ампулата може да помътнее или да се раздели на фази. В този случай ампулата не трябва да се използва.

6.5 Данни за опаковката

Бистра течност в ампула от безцветно стъкло тип I.

Една ампула Valium съдържа 10 mg в 2 ml инжекционен разтвор.

В една опаковка има 10 или 50 ампули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" № 16, София 1618, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РУ № II-8244;

Регистрационен № 20030707

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20.11.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2008 г.

