

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DIAZEPAM SOPHARMA 5 mg/ml solution for injection
ДИАЗЕПАМ СОФАРМА 5 mg/ml инжекционен разтвор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ № 4306 26.02.09

Одобрено: 31/10.02.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml инжекционен разтвор съдържа активно вещество диазепам (diazepam) 10 mg.

Помощни вещества: етанол (96%), бензоена киселина (E210), натриев бензоат (E211), пропиленгликол, бензилов алкохол.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, бледожълт до жълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Тежки или нарушаващи трудоспособността състояния на тревога и възбуда, *delirium tremens*.
- *Status epilepticus* и други гърчове, включително и при фебрилни състояния или интоксикации.
- Повлияване на мускулни спазми, тетанус.
- Преоперативна медикация или премедикация при диагностични и терапевтични процедури (стоматология, урология, хирургия, рентгенология, сърдечна катетеризация).

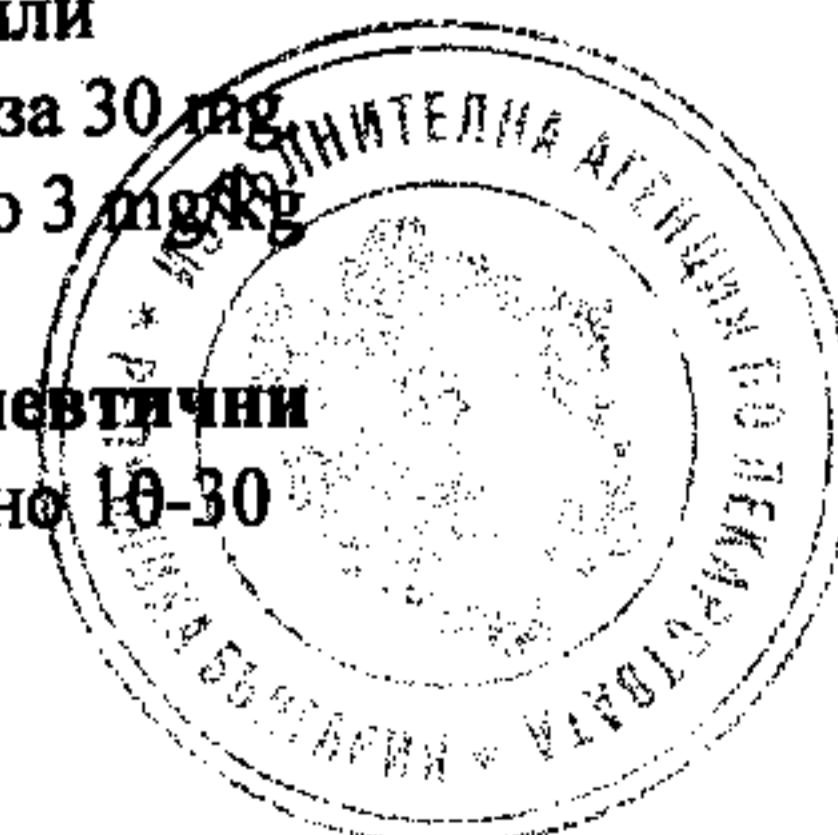
4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложение - интрамускулно или бавно интравенозно, като дозата е строго индивидуална и зависи от терапевтичния отговор, възрастта и теглото на пациента.

Възрастни

- При тежки или нарушаващи трудоспособността състояния на тревога и възбуда и мускулни спазми дозировката е 10 mg интрамускулно или интравенозно, като може да се повтори след 4 часа, ако е необходимо.
- При тетанус началната дозе е от 0,1 до 0,3 mg/kg тегло интравенозно, като може да бъде повторена през интервал от 1 до 4 часа.
- При делириум тременс дозата е 10-20 mg интрамускулно или интравенозно. Дозировката може да бъде по-висока в зависимост от тежестта на симптоматиката.
- При статус епилептикус и други гърчове дозата е 10-20 mg интравенозно или интрамускулно, като може да бъде повторена след 30-60 минути до максимална доза 30 mg тегло. Тази доза може да бъде последвана от бавна интравенозна инфузия (максимално до 3 mg/kg тегло за 24 часа).
- Преоперативна медикация или премедикация при диагностични и терапевтични процедури дозата е 10-20 mg (0,1-0,2 mg/kg тегло) интрамускулно или интравенозно 10-30 минути преди процедурата или операцията.

Деца



- При епилептичен статус и други гърчове бавно интравенозно или интрамускулно в доза 0,2 до 0,3 mg/kg тегло.
- Преоперативна медикация или премедикация при диагностични и терапевтични процедури дозата е 0,2 mg/kg тегло.

Новородени

Приложението на Диазепам Софарма инжекционен разтвор не се препоръчва при новородени. Продуктът съдържа като помощно вещество бензилов алкохол, който е противопоказан при новородени и недоносени, тъй като може да предизвика токсични ефекти.

Пациенти над 65-годишна възраст

Дозата при тях трябва да бъде намалена наполовина от препоръчаната доза за възрастни.

Пациенти с чернодробни и бъбречни нарушения

Препоръчва се намаляване на дозировката при тези пациенти.

С оглед намаляване появата на нежелани реакции при лечението с лекарствения продукт интравенозното му въвеждане трябва да става много бавно (1 ml от разтвора за 1 минута).

Лечението трябва да се провежда с най-ниска доза под непрекъснат медицински контрол.

След въвеждането на цялото количество е желателно пациента да остане в легнало положение за около 1 час.

При спешни случаи е необходимо да има готовност за реанимационни мероприятия.

След приложението на лекарствения продукт пациентът трябва да бъде придружен до в къщи, като той не трябва да шофира или работи с машини в продължение на 24 часа.

Съдържането на ампулата не трябва да се разрежда. Изключение се прави при бавното капково инфузионно въвеждане, когато се разрежда с изотоничен разтвор на NaCl или разтвор на декстроза.

Съдържанието на ампулата не трябва да се смесва с други лекарства в една спринцовка или в един и същ инфузионен разтвор.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към диазепам, други бензодиазепини или някоя от останалите съставки на продукта;
- миастения гравис;
- тежка дихателна недостатъчност;
- синдром на сънна апнея;
- новородени (съдържа бензилов алкохол);
- маниакални състояния; състояния на тревожност, дължащи се на депресия;
- хронични психози;
- тежка чернодробна и бъбречна недостатъчност.

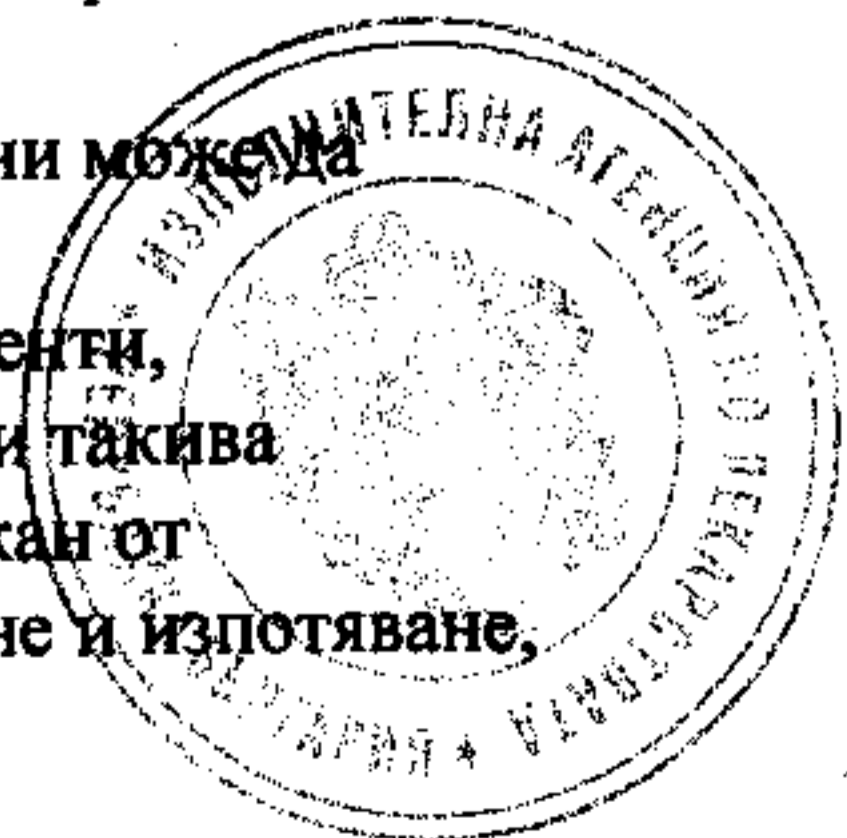
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

• С особено внимание трябва да се прилага при пациенти в напреднала възраст, особено при такива с органични мозъчни увреждания и с нарушена дихателна или чернодробна функция. При необходимост от лечение при тях може да се наложи намаляване на дозата.

• Обикновено при бъбречни нарушения времето на полуелиминиране на диазепам остава непроменено, поради което не се налага корекция на дозировката.

• Диазепам може да засили потискащите ефекти върху централната нервна система на такива лекарства като барбитурати, алкохол и други депресанти, поради което не трябва да се прилагат едновременно.

• При продължително приложение диазепам, както и другите бензодиазепини може да предизвика лекарствена зависимост. Рискът от нейното развитие е по-висок при продължително лечение и/или при прилагане на високи дози, а също и при пациенти, злоупотребяващи с алкохол или наркотици. При рязко спиране на лечението, при такива пациенти е възможна поява на синдром на отнемане, подобен на този, предизвикан от барбитурати и алкохол (гърчове, тремор, коремни и мускулни крампи, повръщане и изпотяване).



силна възбуда, безпокойство, раздразнителност). С оглед избягване на появата на лекарствена зависимост към диазепам, лечението с него трябва да бъде краткотрайно и във възможно най-ниски дози.

- При венозно въвеждане, за да се намали възможността от венозна тромбоза, флебит, локално дразнене или поява на оток, разтворът трябва да се инжектира бавно (всеки 5 mg за около 1 мин) и да не се използват малки вени.
 - Лекарственият продукт съдържа като помощно вещество етанол (22,14 об.%), т.е. до 1,8 g на доза (10 mg).
- Наличието му в лекарствения продукт, макар и в малки количества, може да представлява риск за пациенти, страдащи от алкохолизъм, при бременни и кърмачки, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробни заболявания или епилепсия.
- Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол 157 mg на доза (10 mg), поради което е противопоказано приложението му при новородени. Може да предизвика токсични и анафилактични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.
 - Бензоената киселина и натриевият бензоат, влизащи в състава на продукта, могат да повишат риска от поява на жълтеница при новородени.
 - Лекарственият продукт съдържа като помощно вещество пропиленгликол, който може да предизвика симптоми, наподобяващи такива при употребата на алкохол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

С алкохол

Алкохолът засилва подтискащите ефекти на диазепам върху централната нервна система, поради което съвместното им приложение трябва да се избягва.

С лекарства, подтискащи централната нервна система (ЦНС-депресанти)

При едновременното приложение на диазепам с антидепресанти, общи анестетици, седативни и сънотворни средства, антипсихотици, други анксиолитици, наркотични аналгетици, антихистаминни препарати, антиконвулсанти, антихипертензивни с централно действие се наблюдава засилване на подтискащото му действие върху дихателния и кардиоваскуларния център. При необходимост от едновременно приложение на диазепам с наркотични аналгетици се препоръчва той да бъде въвеждан след наркотичния аналгетик и неговата доза трябва да бъде внимателно подбрана.

Действието на диазепам се усилва от MAO-инхибитори.

С инхибитори или индуктори на лекарства-метаболизиращи ензими

Инхибиторите на чернодробните ензими (циметидин, омепразол, изониазид, ритонавир, перорални контрацептиви) намаляват клирънса на бензодиазепините и могат да засилят тяхното действие.

От друга страна лекарствата индуктори на чернодробните ензими (рифампицин, фенитоин) могат да повишат клирънса на бензодиазепините и съответно да намалят терапевтичния им ефект.

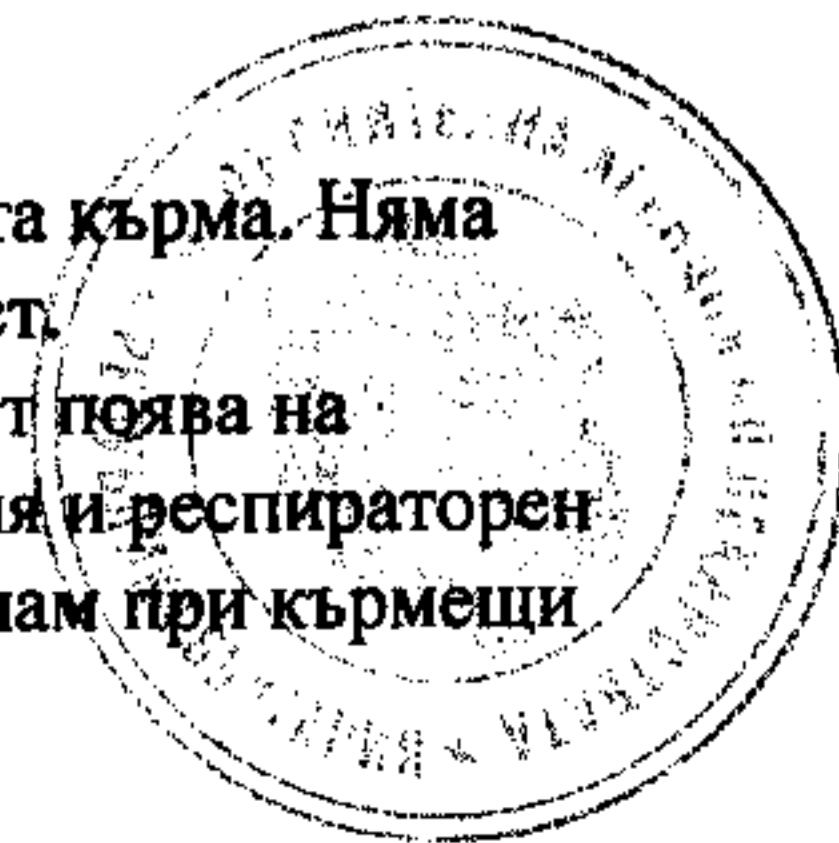
Диазепам може да окаже влияние върху метаболизма на фенитоин, в резултат на което плазмените му концентрации могат да бъдат повишени, понижени или да останат без промяна.

Метаболизма на диазепам може да бъде ускорен от теофилин и тютюнопушене.

При едновременна употреба на диазепам с миорелаксанти може да се забави елиминирането на продукта и да се засили сънотворния му ефект.

4.6 Бременност и кърмене

Диазепам преминава през плацентарната бариера и се секретира в майчината кърма. Няма достатъчно клинични данни за неговата безопасност по време на бременност. Не трябва да се прилага в първия триместър на бременността поради риск от поява на малформации, и в третия триместър поради риск от хипотермия, хипотония и респираторен дистрес-синдром при новороденото. Не се препоръчва употребата на диазепам при кърмещи жени, поради възможната му екскреция с кърмата.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Диазепам Софарма оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини, поради което не трябва да се назначава на пациенти, извършващи подобни дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възможните нежелани реакции при приложение на диазепам са следните:

Изследвания: повишаване на стойностите на чернодробните ензими;

Сърдечни нарушения: хипотония, брадикардия;

Нарушения на кръвта и лимфната система: левкопения, агранулоцитоза;

Нарушения на нервната система: сънливост, главоболие, световъртеж, атаксия, дизартрия, гърчове (високи дози), тремор, амнезия, повлияване на ЕЕГ (нисковолтажна бърза активност);

Нарушения на очите: нарушения в зрението, диплопия, нистагъм;

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: потискане на дишането във високи дози;

Стомашно-чревни нарушения: сухота в устата, хълцане, гадене, повръщане, запек;

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: задържане на урина;

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: мускулна слабост;

Нарушения на ендокринната система: менструални нарушения, аменорея, гинекомастия;

Нарушения на метаболизма и храненето: анорексия;

Съдови нарушения: колапс;

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: хипотермия, умора и адинамия, локална болка и тромбофлебит;

Нарушения на имунната система: уртикария, сърбеж, еритем, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза;

Хепато-билиарни нарушения: иктер;

Психични нарушения: промени в либидото, апатия, депресия, антероградна амнезия, парадоксални реакции - възбуда, безпокойство, агресивност, дезориентираност, халюцинации, инсомния, лекарствена зависимост.

4.9 Предозиране

Симптоми

При предозиране с продукта могат да се наблюдават следните симптоми: сънливост, потиснатост, обърканост, атаксия, дизартрия, мускулна слабост, хипотензия. В тежки случаи потискане на жизненоважни функции, особено потискане на дихателния център. При понижаване на плазмените концентрации на диазепам може да се появи възбуда.

Лечение

Провежда се в интензивно отделение. Симптоматичното лечение е насочено към контрол и поддържане на жизненоважните функции (сърдечна дейност, артериално налягане, дишане и температура на тялото).

Ефектът от провеждането на диализа е неизвестен.

Специфичен антидот е флумазенил, който се прилага в спешни случаи за повлияване на централните депресивни ефекти на диазепам. При лечение с флумазенил пациента трябва да се намира под непрекъснато наблюдение. С особено внимание трябва да се прилага флумазенил при пациенти с гърчове, лекувани с бензодиазепини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: анксиолитици, бензодиазепинови производни АТС код: N05BA01



Диазепам е бензодиазепиново производно с транквилизиращо, миорелаксиращо и антиконвулсивно, а също и седативно и хипнотично действие. Той инхибира провеждането на импулсите във възходящата активизираща система на ретикуларната формация, лимбичната система, хипоталамуса. Основното място на въздействие на бензодиазепините са ГАМК-рецептори в ЦНС и някои периферни органи. Механизмът на действие включва свързване със синаптозомните мембрани и улесняване освобождаването на основния инхибиторен невромедиатор ГАМК в ЦНС. ГАМК се освобождава от ГАМК-ергичните неврони и се свързва с ГАМК-А и ГАМК-В-рецепторни подтипове. Бензодиазепините засилват пре- и постсинаптичното инхибиране в ГАМК-ергичните неврони, повишават афинитета на ГАМК-рецептора за ГАМК, засилват инхибирането в допаминергичните неврони в *substantia nigra*. Диазепам притежава директен ефект върху натриевите йонни канали, които не се медираат от бензодиазепиновите рецептори. Освен това, диазепам потиска волтажно-зависимите калциеви потоци и действието на възбудните аминокиселини. Тези разнообразни механизми на действие обуславят широкото му приложение. Потиска чувството на страх, напрежение и тревога. Купира психомоторната възбуда. Има лек хипотензивен ефект и значително периферно миорелаксиращо действие.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При интрамускулно прилагане, в зависимост от мястото на приложение абсорбцията на диазепам е бавна и непостоянна. Когато продуктът се инжектира в *m. deltoideus*, абсорбцията е бърза и пълна. Интрамускулно прилагане на 10-20 mg диазепам предизвиква пикова плазмена концентрация до 300 ng/ml след 30-60 минути. Интравенозно приложена, същата доза води до пикова плазмена концентрация 800-1600 ng/ml след 3-15 минути. Постоянна плазмена концентрация се достига обикновено на 5 ден до 2 седмици.

Разпределение

С плазмените протеини се свързва в 98%. Обемът на разпределение е между 0,9 и 2 l/kg, като зависи от възрастта. Диазепам притежава липофилни свойства, поради което лесно преминава кръвно-мозъчната и плацентарната бариера.

Метаболизъм

Диазепам се метаболизира основно в черния дроб, като се включва в ентерохепаталната рециркуляция. Основните метаболити на диазепам: N-дезметил-дiazepam (нордiazepam), оксазепам и темазепам са фармакологично активни. Те се подлагат на конюгиране и като глюкорониди се екскретират с урината.

Елиминиране

Метаболитите и незначително количество непроменен diazepam се екскретират предимно с урината (под форма на глюкорониди) и малка част с жлъчката. Диазепам има време на полуелиминиране 20-42 часа.

Елиминирането на diazepam от плазмата е двуфазно: с бърза начална фаза на екстензивно разпределение, последвано от удължена терминална фаза на елиминиране в продължение на 1-2 дни. За неговите метаболити плазмения полуживот е съответно 30-100 часа за N-дезметил-дiazepam, 10-20 часа за темазепам и 5-15 часа за оксазепам. Лекарственият продукт се елиминира бавно, като метаболитите му остават в кръвта няколко дни, а понякога дори седмици. При многократното приложение diazepam и метаболитите му имат склонност да кумулират, което трябва да се отчита при системна употреба.

Фармакокинетика при специални категории пациенти

Времето на полуелиминиране на diazepam се удължава значително при пациенти в напреднала възраст, при пациенти с тежки чернодробни заболявания и при новородени до първия месец. При бъбречна недостатъчност времето на полуелиминиране остава непроменено.

5.3 Предклинични данни за безопасност



При експериментални изследвания на острата токсичност на разтвор на диазепам, приложен интравенозно върху мъжки мишки, изчислената средна летална доза (LD₅₀) е 49 mg/kg. При многократно приложение на диазепам (изпитвания на хронична токсичност) не се установяват данни за токсични промени в специфични органи.

При дълготрайно третиране с диазепам на експериментални животни няма данни за наличие на карциногенно действие на веществото.

Изследвания за генотоксичен ефект на диазепам върху култури от лимфоцити на човешка периферна кръв показват, че продуктът понижава лимфоцитната митотична активност и причинява хромозомни аберации.

В няколко проучвания със стандартни тестове *in vitro* и *in vivo* е установен слаб мутагенен потенциал при въвеждане на диазепам в дози многократно превишаващи терапевтичните.

Няма експериментални данни за наличие на ембриотоксично и тератогенно действие на диазепам.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол (96%), бензоена киселина (E210), натриев бензоат (E211), пропиленгликол, бензилов алкохол, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 години

6.3 Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина, при температура под 25°C. Да не се замразява!

6.5 Данни за опаковката

Ампули от кафяво стъкло по 2 ml, с маркировка за отваряне на ампулата – цветна точка/пръстен. 10 ампули в блистер от PVC фолио. 1 или 10 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20030744

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

17.12.2003 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2008

