

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДИАЗЕПАМ, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл.

Международное непатентованное наименование

Diazepam.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один миллилитр раствора содержит 5 мг диазепама.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: пропиленгликоль, спирт этиловый 96%, спирт бензиловый, бензоат натрия.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл.

Прозрачный или слегка опалесцирующий зеленовато-желтого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- острые состояния тревоги или возбуждения;
- алкогольный делирий;
- состояние повышенного мышечного тонуса;
- столбняк;
- судорожные состояния, в том числе эпилептический статус, судороги, вызванные отравлением, или фебрильные судороги;
- премедикация перед хирургическими или диагностическими вмешательствами: в стоматологии, хирургии и рентгенологических исследованиях, при проведении эндоскопий, кардиоверсии, катетеризации сердца.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Раствор диазепама вводят внутримышечно или внутривенно (инъекционно либо инфузионно).

Режим дозирования

Взрослые

Острые состояния тревоги или возбуждения: 10-20 мг внутривенно или внутримышечно; инъекцию можно повторить не раньше, чем через четыре часа.

Алкогольный делирий: 10-20 мг внутривенно или внутримышечно. В зависимости от тяжести симптомов могут потребоваться более высокие дозы.

Состояние повышенного мышечного тонуса: 10 мг внутривенно или внутримышечно; инъекцию можно повторить не раньше, чем через четыре часа.

Столбняк: начальная внутривенная доза 0,1-0,3 мг/кг массы тела, повторные введения с интервалами 1-4 часа. Можно вводить путем непрерывной внутривенной инфузии в дозе 3-10 мг/кг массы тела в сутки. При очень тяжелых случаях могут потребоваться более высокие дозы.

Эпилептический статус, судорожные состояния при отравлении: 10-20 мг внутривенно или внутримышечно; в случае необходимости повторить через 30-60 минут. Если показано, то можно вводить путем медленной внутривенной инфузии (максимальная суточная доза 3 мг/кг массы тела).

Премедикация перед хирургическими или диагностическими вмешательствами: 0,2 мг/кг. Обычно применяемая доза у взрослых составляет от 10 до 20 мг, но в зависимости от клинического ответа может появиться необходимость увеличения доз.

Пожилые либо ослабленные пациенты

Дозы не должны превышать половины от рекомендуемых выше доз.

Дети

Эпилептический припадок, судороги при отравлениях, фебрильные судороги: 0,2-0,3 мг/кг массы тела внутривенно или внутримышечно или 1 мг в расчете на каждый год.

Столбняк: дозировка как для взрослых.

Премедикация перед хирургическими или диагностическими вмешательствами: 0,2 мг/кг массы тела медленно со скоростью 0,5 мл/мин.

Новорожденные

Применение у новорожденных детей не показано. Рекомендации по режиму дозирования отсутствуют.

Важно: для уменьшения вероятности появления нежелательных реакций при внутривенном способе введения препарат следует вводить медленно (1,0 мл раствора в течение 1 мин). Пациент должен находиться в положении лежа в течение часа после введения препарата. За исключением экстренных ситуаций, при внутривенном введении препарата всегда должен присутствовать второй человек, а также необходимо обеспечить наличие набора для оказания реанимационных мероприятий.

Рекомендуется, чтобы пациенты оставались под наблюдением врача, по меньшей мере в течение часа от момента введения препарата. Необходимо обеспечить сопровождение пациента домой в присутствии другого лица; пациента следует информировать о запрете вождения автомобиля и работы с механизмами в течение 24 часов с момента введения препарата.

При внутривенном введении возможно раздражение сосудистой стенки и развитие тромбофлебита. В целях уменьшения местных реакций препарат следует вводить в крупные вены области локтевого сгиба.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу, к другим производным бензодиазепина, пропиленгликолю или к любому другому вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1;
- фобические расстройства или навязчивые состояния; хронический психоз, гиперкинезы (могут возникать парадоксальные реакции);
- острая легочная недостаточность, угнетение дыхания, острая или хроническая тяжелая респираторная недостаточность (может усиливаться гиперкапния);
- синдром ночного апноэ (может наступить ухудшение состояния);
- нервно-мышечная дыхательная недостаточность, миастения гравис (может наступить обострение состояния);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острая порфирия;
- планирование беременности и беременность (см. раздел 4.6).

Диазепам, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, не следует использовать в качестве монотерапии при лечении депрессии или тревожности,

связанной с депрессией, из-за риска суицидов, характерных для этой категории пациентов.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Внутримышечное введение диазепама может приводить к повышению сывороточного уровня креатинфосфокиназы с максимальным значением в период с 12 до 24 часов после инъекции. Этот факт следует учитывать при дифференциальной диагностике инфаркта миокарда.

При внутримышечном введении всасывание диазепама может быть непостоянным, в частности, при введении в ягодичные мышцы. Данный путь введения следует использовать только в том случае, если внутривенное введение невозможно.

Важная информация о некоторых компонентах препарата

Диазепам, раствор для внутримышечного и внутривенного введения, содержит пропиленгликоль. Имеются редкие сообщения о токсичности пропиленгликоля (увеличение анионного интервала, метаболический ацидоз, гиперосмоляльность, почечная недостаточность), которая может приводить к отказу системы органов и циркуляторному шоку у пациентов, получавших непрерывные инфузии диазепама. Симптомами токсического действия пропиленгликоля на центральную нервную систему являются судороги, отсутствие реакции, тахипноэ, тахикардия, повышенное потоотделение. Симптомы чаще развиваются у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью и у детей.

Так как препарат содержит в составе спирт бензиловый, его не следует применять у новорожденных и недоношенных детей. Одна ампула содержит 31 мг спирта бензилового, который может вызывать отравление и псевдоанафилактические реакции у грудных детей и детей в возрасте до 3 лет.

Ввиду содержания бензоата натрия препарат может увеличивать риск появления желтухи у грудных детей.

Одна ампула препарата содержит 200 мг этанол. Это следует учитывать при назначении препарата кормящим и беременным женщинам, детям, пациентам с заболеваниями печени и эпилепсией.

При применении бензодиазепинов пациентам следует предупредить о риске злоупотребления, неправильного применения, аддикции, физической зависимости, реакциях отмены, о признаках и симптомах их развития, а также о серьезных рисках при применении бензодиазепинов с алкоголем или другими веществами, включая опиоиды.

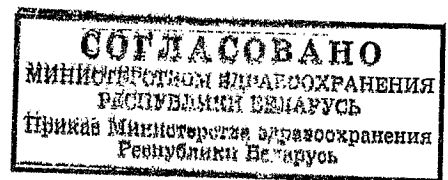
Сопутствующее применение опиоидных анальгетиков, алкоголя и/или других веществ, оказывающих угнетающее действие на ЦНС

Следует соблюдать особую осторожность при одновременном применении бензодиазепинов с опиоидами и другими лекарственными препаратами, угнетающими функцию ЦНС, в связи с риском развития серьезных нежелательных реакций, включая тяжелое угнетение дыхания и смерть.

Необходимо соблюдать меры предосторожности при использовании бензодиазепинов в сочетании с лекарственными препаратами от опиоидной зависимости. Тщательно подобранная лекарственная терапия может снизить повышенный риск развития серьезных нежелательных реакций. Из-за данных рисков совместное применение возможно только в отсутствии альтернативного варианта лечения.

Если принято решение о назначении диазепама одновременно с опиоидами, необходимо использовать минимальную эффективную дозу и длительность терапии должна быть как можно короче.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах угнетения дыхания и седативного



эффекта (см. раздел 4.5).

Толерантность

Регулярное применение в течение нескольких недель может привести к уменьшению эффективности препарата. Пределы толерантности у пациентов с органическими изменениями головного мозга (особенно при атеросклерозе) или кардиореспираторными нарушениями могут быть более широкими, что необходимо учитывать при подборе дозы для таких пациентов.

Зависимость

Применение препарата может привести к развитию психической и физической лекарственной зависимости. Риск развития лекарственной зависимости увеличивается вместе с дозой и продолжительностью лечения, и выше у пациентов с алкогольной зависимостью или с зависимостью к лекарственным средствам в анамнезе или же у пациентов с расстройством личности. Важно регулярно наблюдать за такими пациентами, избегать рутинного повторного назначения лекарственных препаратов, уменьшение дозы проводить постепенно.

Сообщалось о злоупотреблении диазепамом.

Синдром отмены

Большинство бензодиазепинов рекомендуется применять в течение нескольких недель или месяцев. Однако доза, частота, форма выпуска, длительность лечения, зависят от состояния пациента и назначенного лекарственного препарата.

Продолжительность лечения диазепамом должна быть как можно короче (см. раздел 4.2).

Нецелесообразно назначать бензодиазепины для более длительного периода, так как резкое прекращение или быстрое снижение дозировки может спровоцировать реакцию отмены, которая может быть опасной для жизни.

Тяжелые или опасные для жизни реакции включают: кататонию, судороги, алкогольный делирий, депрессию, галлюцинации, мысли об убийстве, манию, психоз, суицидальные мысли и поведение.

Зависимость может побудить некоторых пациентов продолжать применять препарат для предотвращения развития симптомов отмены, таких как головная боль, боль в мышцах, повышенная тревожность, напряженность, двигательное беспокойство, спутанность сознания и раздражительность, нарушение сна, диарея и изменения настроения.

В тяжелых случаях – дереализация (расстройство восприятия окружающего мира), деперсонализация, онемение и покалывание в конечностях, повышенная чувствительность к свету, шуму и физическому контакту, галлюцинации или эпилептические припадки.

Симптомы отмены могут протекать более выражено у пациентов с алкогольной зависимостью или с зависимостью к лекарственным средствам в анамнезе, а также возникать при резкой отмене у пациентов, получающих препарат в нормальной терапевтической дозе в течение короткого времени.

Если у пациента развились симптомы отмены, на некоторое время может потребоваться приостановка снижения дозы или повышение дозы бензодиазепина до предыдущей дозы. После стабилизации состояния пациента, следует переходить на более постепенное снижение дозы.

Затяжной синдром отмены сохраняется более 4-6 недель после начала отмены бензодиазепинов. Симптомы могут продолжаться от нескольких недель до 12 месяцев и включают: тревожные расстройства, когнитивные нарушения, депрессию, бессонницу, формикацию (ощущение ползания мурашек по телу), двигательные симптомы (слабость, тремор, мышечная судорога), парестезию, шум в ушах.

Необходимо рассмотреть все возможные варианты терапии в соответствии с состоянием пациента, а также альтернативные немедикаментозные методы лечения, которые помогут справиться со стрессом, тревогой, бессонницей.

Возобновление бессонницы и тревоги

При резком прекращении лечения может возникнуть феномен «рикошета», который проявляется обострением состояния и сопровождается другими симптомами, такими как изменение настроения, тревожность, нарушение сна и беспокойство.

Внезапное прекращение лечения диазепамом может привести к возникновению судорог или эпилептического статуса у пациентов с эпилепсией или судорогами в анамнезе. Также судороги могут возникать при резкой отмене препарата у пациентов, злоупотребляющих алкоголем или наркотиками.

Чтобы предотвратить возникновение феномена рикошета/синдрома отмены, рекомендуется постепенное снижение дозы препарата.

Продолжительность лечения

Большинство бензодиазепинов рекомендуется применять в течение нескольких недель или месяцев. Однако доза, частота, форма выпуска, длительность лечения, зависят от состояния пациента и назначенного лекарственного препарата.

Длительность лечения диазепамом должна быть как можно короче (см. раздел 4.2) в зависимости от показаний. После 4 недель лечения необходимо провести оценку целесообразности продолжения лечения. Обычно лечение длится не более 8-12 недель, включая период отмены препарата. Продолжительность лечения увеличивают только после тщательной оценки состояния пациента.

Пациентов следует проинформировать о начале и продолжительности лечения и объяснить постепенное уменьшение дозы. Не существует стандартных схем постепенного снижения дозы бензодиазепинов, подходящих для всех пациентов. Снижать дозы препарата следует постепенно, используя индивидуальный план для каждого пациента. Кроме того, пациента следует предупредить о возможном возникновении синдрома отмены при прекращении терапии препаратом, чтобы снизить беспокойство пациента. В случае бензодиазепинов короткого действия синдром отмены может появиться в промежутке между введениями доз препарата, особенно при применении высоких доз.

В случае применения бензодиазепинов длительного действия при переходе на препараты короткого действия возможно появление симптомов отмены.

Амнезия

Бензодиазепины могут вызывать антероградную амнезию при применении в терапевтических дозах, риск возрастает при приеме более высоких доз. Такое состояние чаще всего развивается в течение нескольких часов после введения лекарственного препарата. С целью уменьшения риска амнезии пациентам необходимо обеспечить условия для непрерывного сна в течение 7-8 часов (см. раздел 4.8).

Амнестические эффекты могут быть ассоциированы с неадекватным поведением.

Психические или парадоксальные реакции

У детей и лиц пожилого возраста повышается риск развития патологических психических и парадоксальных реакций, таких как двигательное беспокойство, возбуждение, раздражительность, агрессивность, эмоциональное возбуждение, спутанность сознания, бред, ярость, кошмарные сновидения, галлюцинации, психозы, расстройства поведения. Следует соблюдать крайнюю осторожность при назначении бензодиазепинов пациентам с расстройствами личности.

В случае возникновения психических или парадоксальных реакций, лечение должно быть прекращено.

Реакция горя

Бензодиазепины могут угнетать процесс психологической адаптации к потере близкого человека.

Особые группы пациентов

Пациенты с депрессией

Диазепам не следует применять в монотерапии при лечении пациентов с депрессией или тревогой, связанной с депрессией, из-за риска развития склонности к суициду.

Пациенты с алкогольной, наркотической зависимостью, а также пациенты, принимающие дисульфирам

Диазепам следует применять с особой осторожностью у пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью в анамнезе (риск злоупотребления/зависимости). Не следует применять диазепам одновременно с дисульфирамом из-за содержания этанола. Реакция взаимодействия может развиваться в течение двух недель после отмены дисульфирама (см. раздел 4.5).

Пациенты с фобиями и/или хроническими психозами

Применение диазепам не рекомендуется (отсутствуют адекватные доказательства эффективности и безопасности).

Пациенты со склонностью к суициду

Вследствие риска передозировки пациенты, склонные к суициду, не должны иметь доступ к большому количеству диазепам.

Психотические расстройства

Не рекомендовано применение бензодиазепинов для лечения психотических расстройств.

Дети

Бензодиазепины не следует применять у детей без тщательной оценки необходимости их применения. Продолжительность лечения следует свести к минимуму. Безопасность и эффективность диазепам у детей в возрасте до 6 месяцев не установлены.

Пожилые и ослабленные пациенты

Пациентам пожилого возраста и ослабленным пациентам необходимо снижение дозы (см. раздел 4.2). В связи с миорелаксирующим эффектом существует риск падений и переломов в этой группе пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

Бензодиазепины не следует применять в лечении пациентов с тяжелой хронической печеночной недостаточностью из-за риска развития энцефалопатии. При лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени может потребоваться уменьшение дозы препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

Следует соблюдать обычные меры предосторожности при лечении пациентов с нарушением функций почек. Нет необходимости уменьшать дозу препарата, поскольку период полувыведения диазепам не изменяется.

Пациенты с кардио-респираторными заболеваниями

При лечении пациентов с хронической дыхательной недостаточностью необходимо применять уменьшенные дозы препарата.

Диазепам необходимо вводить с осторожностью пациентам, у которых снижение артериального давления может привести к сердечно-сосудистым или цереброваскулярным нарушениям.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Особое внимание следует уделить потенциальным последствиям взаимодействия диазепам с другими лекарственными средствами у пациентов пожилого возраста.

Опиоидные анальгетики

Сопутствующее использование седативных препаратов, таких как бензодиазепины или их производных, таких как диазепам, с опиоидами повышает риск седации, угнетения дыхания, комы и смерти из-за аддитивного эффекта депрессантов ЦНС. Доза и продолжительность совместного использования должны быть ограничены (см. раздел 4.4).

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь

Не рекомендуется одновременно применять препарат и употреблять алкоголь в связи с усилением седативного действия, и, как следствие, снижением способности управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Натрия оксibuтират

Не рекомендуется совместное применение из-за усиления эффектов оксibuтирата натрия.

Ингибиторы протеаз ВИЧ

Не рекомендуется совместное применение из-за увеличения продолжительности седативного действия (см. также Зидовудин).

Комбинации, требующие осторожности

Связанные с фармакодинамическим взаимодействием

Если диазепам применяется одновременно с другими препаратами, действующими на центральную нервную систему (ЦНС), необходимо тщательно изучить фармакологию используемых препаратов, в частности, в случае соединений, которые могут потенцировать действие диазепама или действие которых может потенцировать диазепам, таких как нейролептики, анксиолитики/седативные средства, снотворные средства, антидепрессанты, противосудорожные средства, седативные антигистамины, антипсихотики, анестетики для общей анестезии и наркотические анальгетики. Сопутствующее применение может увеличить седативные эффекты и вызвать депрессию дыхательной и сердечно-сосудистой функций. Сопутствующее использование наркотических анальгетиков может способствовать психологической зависимости из-за усиления эффекта эйфории.

Противоэпилептические препараты

Результаты фармакокинетических исследований, касающихся потенциального взаимодействия диазепама с противоэпилептическими средствами, являются противоречивыми. Наблюдалось как уменьшение, так и увеличение, а также отсутствие изменений концентрации диазепама.

В случае одновременного приема препарата с фенobarбиталом может усиливаться действие на ЦНС, увеличивается риск седации и угнетения дыхания. Фенobarбитал уменьшает действие диазепама, а также, являясь индуктором CYP3A4, увеличивает его метаболизм печенью. Требуется особая осторожность при определении дозировки в начальном периоде лечения.

При совместном применении с гидантоинами и барбитуратами нежелательные реакции могут быть более выраженными.

При одновременном применении с вальпроатом натрия увеличивается концентрация диазепама в сыворотке крови (в результате вытеснения диазепама из связи с белками), что повышает риск развития сонливости.

Наркотические анальгетики

Усиление эйфории может привести к увеличению психической зависимости.

Другие лекарственные средства, усиливающие седативный эффект диазепама

Цизаприд, лофексидин, набилон, дисульфирам и миорелаксанты, такие как баклофен, тизанидин, суксаметоний и тубокурарин.

Соединения, которые влияют на ферменты печени (в частности, цитохром Р450)
Ингибиторы цитохрома Р450 (например, циметидин, изониазид, эритромицин, омепразол, эзомепразол) уменьшают клиренс, что может усиливать фармакологическое действие препарата.

Итраконазол, кетоконазол и, в меньшей степени, флуконазол и вориконазол являются сильными ингибиторами изофермента цитохрома Р450 СYP3A4 и могут увеличивать уровень в плазме и фармакологическое действие бензодиазепинов. При совместном применении может потребоваться снижение дозы бензодиазепа.

Рифампицин

Рифампицин является мощным индуктором СYP3A4 и существенно увеличивает метаболизм в печени и клиренс диазепама. В исследовании со здоровыми добровольцами, принимавшими 600 мг или 1,2 г рифампицина ежедневно в течение 7 дней, клиренс диазепама был увеличен примерно в четыре раза. Совместное применение с рифампицином приводит к значительному снижению концентрации диазепама, снижению эффекта. Следует избегать совместного применения рифампицина и диазепама.

Антигипертензивные препараты, вазодилататоры и диуретики

При совместном применении с диазепамом наблюдается усиление гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ, альфа-блокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина-II, блокаторов кальциевых каналов, адреноблокаторов, бета-блокаторов, моксонидина, нитратов, гидралазина, миноксидила, нитропруссиды натрия и диуретиков.

При применении с альфа-блокаторами или моксонидином усиливается седативный эффект диазепама.

Дофаминомиметики

Снижает эффективность леводопы.

Противовирусные препараты (атазанавир, ритонавир, делавирдин, эфавиренц, индинавир, нелфинавир, саквинавир)

Не рекомендуется совместное применение из-за риска седации и угнетения дыхания.

Зидовудин

Диазепам увеличивает клиренс зидовудина.

Пероральные контрацептивы

Пероральные контрацептивы снижают метаболизм диазепама, усиливая его фармакологическое действие.

Совместное применение диазепама и комбинированных пероральных контрацептивов может привести к межменструальному кровотечению, однако не к нарушению контрацепции.

Теofilлин

Предлагаемый механизм представляет собой конкурентное связывание теofilлина с аденозиновыми рецепторами в головном мозге. Противодействие фармакодинамическим эффектам диазепама, в частности, снижение седативных и психомоторных эффектов.

Кофеин

Совместное применение может привести к снижению седативного и анксиолитического действия диазепама.

Грейпфрутовый сок

Ингибирование СYP3A4 может увеличить концентрацию диазепама в плазме (возможно увеличение седации и амнезии). C_{max} увеличивается в 1,5 раза, AUC в 3,2 раза. Возможное усиление действия диазепама.

Данное взаимодействие, вероятно, имеет малую значимость в случае здоровых людей, однако неизвестно, могут ли другие факторы, такие как пожилой возраст или цирроз печени, увеличивать риск нежелательных реакций при одновременном применении.

Антипсихотики

Диазепам может увеличивать концентрацию зотепина.

Сообщалось о случаях тяжелой гипотензии, потери сознания, угнетения дыхания и остановки дыхания у пациентов, принимавших диазепам и клозапин. Также может возникать повышенная саливация. Необходимо соблюдать осторожность при назначении клозапина пациентам, принимающим диазепам.

Существует повышенный риск возникновения гипотензии, брадикардии и угнетения дыхания при парентеральном применении бензодиазепинов и внутримышечном введении оланзапина.

Связанные с фармакокинетическим взаимодействием

Диазепам в основном метаболизируется в фармакологически активные метаболиты N-десметилдиазепам, темазепам и оксазепам. Окислительный метаболизм диазепама опосредован изоферментами CYP3A4 и CYP2C19. Оксазепам и тезазепам далее связываются с глюконовой кислотой. Ингибиторы CYP3A4 и/или CYP2C19 могут приводить к увеличению концентрации диазепама, в то время как индуцирующие фермент препараты, такие как рифампицин, зверобой и некоторые противоэпилептические средства, могут приводить к значительному уменьшению концентрации диазепама в плазме.

Карбамазепин

Карбамазепин является индуктором CYP3A4 и усиливает метаболизм диазепама в печени, что может ускорять выведение диазепама и, следовательно, уменьшать его эффективность.

Фенитоин

Фенитоин, являясь индуктором CYP3A4, увеличивает метаболизм диазепама печенью и снижает его фармакологический эффект.

Метаболизм фенитоина вследствие воздействия диазепама может быть непредсказуемо увеличен, уменьшен или остаться неизменным. Концентрация фенитоина в плазме может как повышаться, так и снижаться. При назначении или отмене диазепама необходимо проводить мониторинг концентрации фенитоина в крови.

Азолы (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол)

Повышают концентрацию бензодиазепинов в плазме из-за ингибирования метаболического пути CYP3A4 и/или CYP2C19.

Флуконазол: совместное введение с 400 мг флуконазола в первый день и 200 мг во второй день увеличивало AUC одной пероральной дозы диазепама 5 мг в 2,5 раза и продлевало период полувыведения от 31 до 73 часов.

Вориконазол: исследование со здоровыми добровольцами показало, что 400 мг вориконазола два раза в день в первый день и 200 мг два раза в день во второй день увеличивали AUC одной пероральной дозы диазепама 5 мг в 2,2 раза и продлевали период полувыведения от 31 часа до 61 часа.

Повышенный риск нежелательных реакций и токсичности бензодиазепинов.

Следует избегать совместного применения или снижать дозу диазепама.

Флувоксамин

Флувоксамин ингибирует как CYP3A4, так и CYP2C19, что приводит к ингибированию окислительного метаболизма диазепама. Совместное применение с флувоксамином приводит к увеличению периода полувыведения и примерно на 190% увеличивает концентрацию диазепама в плазме (AUC). Могут возникать сонливость, снижение психомоторной активности, ухудшение памяти. Предпочтительно следует использовать совместно с бензодиазепинами, которые метаболизируются через неокислительный путь.

Кортикостероиды

Длительное применение кортикостероидов может повышать метаболизм диазепама за счет индукции изофермента CYP3A4 цитохрома P450 или ферментов, ответственных за глюкуронирование, тем самым снижая эффекты диазепама.

Циметидин

Циметидин ингибирует метаболизм диазепама в печени, уменьшая его клиренс и увеличивая период полувыведения. В одном исследовании 300 мг циметидина вводили четыре раза в день в течение 2 недель, при этом общий уровень диазепама и его активного метаболита, десметилдиазепама, был увеличен на 57%, но время реакции и другие моторные и интеллектуальные тесты оставались неизменными.

Усиливается фармакологическое действие диазепама, и повышается риск сонливости. Может потребоваться снижение дозы диазепама.

Омепразол

Омепразол ингибирует метаболический путь CYP2C19 диазепама. Омепразол продлевает период полувыведения диазепама и увеличивает концентрацию в плазме (AUC) диазепама приблизительно на 30%-120%. Данный эффект вместе с низким клиренсом диазепама наблюдается у быстрых метаболизаторов CYP2C19, но не у медленных.

Усиление и продление действия диазепама. Может потребоваться уменьшение дозы диазепама.

Эзомепразол

Эзомепразол ингибирует метаболический путь CYP2C19 диазепама. Совместное введение приводит к увеличению периода полувыведения и увеличению концентрации диазепама в плазме (AUC) примерно на 80%.

Усиление и продление действия диазепама. Может потребоваться уменьшение дозы диазепама.

Изониазид

Изониазид ингибирует метаболический путь CYP2C19 и CYP3A4 диазепама. Совместное введение с 90 мг изониазида два раза в день в течение 3 дней приводило к длительному периоду полувыведения диазепама и увеличению концентрации диазепама в плазме (AUC) на 35%. Усиление действия диазепама.

Итраконазол

Повышение концентрации диазепама в плазме вследствие ингибирования метаболического пути CYP3A4. В исследовании со здоровыми добровольцами, которые получали 200 мг итраконазола в день в течение 4 дней, AUC одной дозы диазепама 5 мг составлял примерно 15%, однако не было установлено клинически значимого взаимодействия в тесте на психомоторную работоспособность. Возможно усиление действия диазепама.

Флуоксетин

Флуоксетин ингибирует метаболизм диазепама через CYP2C19 и другие пути, что приводит к повышению концентрации диазепама в плазме и уменьшению клиренса. При совместном применении необходимо соблюдать осторожность ввиду усиления действия диазепама.

Дисульфирам

Дисульфирам снижает метаболизм диазепама, что приводит к увеличению периода полувыведения и концентрации диазепама в плазме. Элиминация N-десметилдиазепама замедляется, что может вызвать заметные седативные эффекты. Повышенный риск ингибирования деятельности ЦНС (седация).

Цизаприд

Ускоряет всасывание диазепама. Может привести к временному усилению седативного эффекта при пероральном применении диазепама.

Леводопы

Сопутствующее применение с диазепамом приводило к снижению эффектов леводопы в небольшом числе случаев.

Кетамин

Вследствие сходных окислительных процессов диазепам конкурентно ингибирует метаболизм кетамина. Премедикация с диазепамом приводит к увеличению периода полувыведения кетамина и усилению его действия. Увеличение седации.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет данных, подтверждающих безопасность применения диазепама у беременных женщин. Соответствующие данные в исследованиях на животных также не были получены. Не следует применять во время беременности, особенно в первом и последнем триместрах, без веской необходимости.

В том случае, если лекарство назначается женщинам в репродуктивном возрасте, следует информировать пациентку о необходимости обратиться к врачу с целью прекращения лечения в тех случаях, когда пациентка планирует беременность или подозревает, что она беременна.

Результаты ретроспективных исследований свидетельствуют о повышенном риске врожденных пороков развития у младенцев, чьи матери получали диазепам в течение первого триместра беременности.

Постоянное применение на более поздних сроках беременности может приводить к физической зависимости и риску развития симптомов отмены у новорожденного.

Применение диазепама во время родов вызывало увеличение частоты сердечных сокращений плода.

Сообщалось о снижении активности плода, гипотонии, гипотермии, апноэ, проблемах питания, гипербилирубинемии и ядерной желтухе у новорожденных, рожденных от матерей, которые получали большие дозы диазепама (обычно более 30 мг) незадолго до родов.

Лактация

Диазепам проникает в грудное молоко, поэтому при применении препарата необходимо прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Исследования на животных показали влияние диазепама на фертильность (снижение частоты беременностей и количества жизнеспособных плодов в помете у крыс, получавших диазепам в высоких дозах). Клинические данные отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Способность управлять автотранспортом и работать с механизмами может быть ограничена в связи с появлением сонливости, нарушений концентрации внимания или мышечной слабости. При недостаточном количестве сна вероятность нарушений концентрации может возрасти (см. также раздел 4.5).

Необходимо информировать пациента о том, что во время лечения диазепамом и в течение 24 часов после его завершения не следует управлять автотранспортом и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

В начале терапии могут возникать сонливость, эмоциональный ступор, снижение концентрации внимания, спутанность сознания, усталость, головная боль, головокружение, слабость мышц, атаксия, диплопия, которые, как правило, исчезают при продолжении терапии.

У пожилых пациентов может наблюдаться спутанность сознания при приеме высоких доз, а также возрастает риск падений и связанных с этим переломов.

Сообщалось о повышении слюноотделения и бронхиальной секреции, особенно у детей.

Амнезия. Диазепам может вызывать антероградную амнезию при применении в терапевтических дозах, риск возрастает при приеме более высоких доз. Амнестические эффекты могут быть связаны с неадекватным поведением (см. раздел 4.4).

Зависимость. Длительное применение препарата, даже в терапевтических дозах, может привести к физической и психической зависимости. Внезапное прекращение лечения препаратом после длительного его применения приводит к возникновению синдрома отмены (см. раздел 4.4). Сообщалось о злоупотреблении бензодиазепинами.

Частота нежелательных реакций по данным клинических исследований и постмаркетингового применения классифицируется следующим образом:

- очень часто ($\geq 1/10$)
- часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
- редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
- очень редко ($< 1/10000$)
- частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы <i>редко</i> <i>очень редко</i>	нарушение морфологического состава крови лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы <i>очень редко</i>	реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию
Нарушения метаболизма и питания <i>частота неизвестна</i>	метаболические расстройства, включая метаболический ацидоз, увеличение анионного интервала, гиперосмоляльность вследствие токсичности пропиленгликоля (см. раздел 4.4)
Психические нарушения <i>часто</i> <i>редко</i>	спутанность сознания психопатологические и парадоксальные реакции, такие как возбуждение, беспокойство, раздражительность, агрессивность, бред, ярость, галлюцинации, психозы, потеря памяти, кошмары, неадекватное поведение и другие нарушения поведения ^a эмоциональная бедность, снижение уровня бодрствования, депрессия ^b
Нарушения со стороны нервной системы <i>очень часто</i> <i>часто</i> <i>нечасто</i>	сонливость атаксия, нарушение двигательных реакций, тремор антероградная амнезия (см. раздел 4.4), трудности

	с концентрацией внимания, нарушения равновесия, головокружение, головная боль, невнятная речь <i>редко</i> потеря сознания, бессонница, нарушение речи (дизартрия)
Нарушения со стороны органа зрения <i>частота неизвестна</i>	обратимые нарушения зрения: нечеткость зрения, диплопия, нистагм
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта <i>частота неизвестна</i>	вертиго
Нарушения со стороны сердца <i>редко</i>	брадикардия, сердечная недостаточность, включая остановку сердца
Нарушения со стороны сосудов <i>редко</i> <i>частота неизвестна</i>	гипотензия, обморок. Частоту появления таких осложнений можно уменьшить при точном соблюдении рекомендуемой скорости введения препарата. В течение всего времени пациент должен лежать на спине местные реакции, тромбофлебит и тромбоз сосудов после внутривенной инъекции препарата
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения <i>нечасто</i> <i>редко</i> <i>частота неизвестна</i>	угнетение дыхания остановка дыхания, увеличение бронхиальной секреции апноэ, обострение ХОБЛ
Желудочно-кишечные нарушения <i>нечасто</i> <i>редко</i>	тошнота, рвота, запор, диарея, гиперсаливация сухость во рту, повышение аппетита
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей <i>редко</i>	желтуха, изменения показателей печени (повышение уровня АСТ и АЛТ, щелочной фосфатазы)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей <i>нечасто</i>	зуд, эритема, сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани <i>нечасто</i>	миастения

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей <i>редко</i>	задержка мочи, недержание мочи
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез <i>редко</i>	гинекомастия, импотенция, увеличение или снижение либидо
Общие нарушения и реакции в месте введения <i>часто</i> <i>частота неизвестна</i>	усталость, симптомы отмены: тревожность, паника, пальпитация, потливость, тремор, желудочно-кишечные нарушения, раздражительность, агрессия, нарушение сенсорного восприятия, спазм мышц, общее недомогание, потеря аппетита, параноидальный психоз, делирий, эпилептический припадок, головная боль, боль в мышцах, депрессия, бессонница, возбуждение, спутанность сознания и случаи возобновления симптомов (см. раздел 4.4) анафилаксия, боль и раздражение в месте введения (см. «Нарушения со стороны сосудов»)
Лабораторные и инструментальные данные <i>очень редко</i>	повышение уровня трансаминаз

^a— данные реакции возникают после приема бензодиазепинов и носят тяжелый характер. Чаще возникают у детей и пожилых пациентов. При проявлении симптомов прием препарата необходимо прекратить (см. раздел 4.4);

^b— во время лечения диазепамом может проявиться имеющаяся ранее недиагностированная депрессия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», www.rceth.by).

4.9 Передозировка

Симптомами передозировки диазепама чаще всего являются усиление терапевтического эффекта (атаксия, сонливость, дизартрия, седация, мышечная слабость, глубокий длительный сон, гипотензия, брадикардия, нистагм) или парадоксальное возбуждение. В большинстве случаев требуется наблюдение за состоянием жизненно-важных функций.

При тяжелых случаях передозировки возникают кома, арефлексия, угнетение сердечно-дыхательной системы и апноэ, требующие определенных мер (проведение вентиляции и сердечно-легочной реанимации).

Угнетающее действие бензодиазепинов на дыхательную систему более выражено у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. К серьезным симптомам передозировки относят рабдомиолиз и гипотермию.

Поддерживающие меры. Следует обеспечить достаточную вентиляцию и проходимость дыхательных путей.

Необходимо осуществлять мониторинг уровня сознания, частоты дыхания, пульса и артериального давления.

Следует рассмотреть проведение анализа газов артериальной крови у пациентов с пониженным уровнем сознания (<8 по GCS (шкала комы Глазго), Р или U по AVPU (шкала АГБО)) или снижением насыщения кислородом при пульсовой оксиметрии.

Следует скорректировать гипотонию путем повышения подножия кровати и введения соответствующей провокационной дозы инфузионного раствора. В тех случаях, когда гипотония вызвана главным образом вследствие снижения системного сосудистого сопротивления, могут быть эффективны препараты с альфа-адренергической активностью, такие как норадреналин или допамин в высокой дозе (10-30 мкг/кг/мин). Дозу инотропа следует титровать против давления крови.

Если тяжелая гипотония сохраняется, следует рассмотреть мониторинг центрального венозного давления.

Поддерживающие меры показаны в зависимости от клинического состояния пациента.

Бензодиазепины плохо поддаются диализу.

Флумазенил, антагонист бензодиазепа, не рекомендован в качестве стандартного диагностического средства у пациентов со сниженным уровнем сознания. Иногда он может быть использован в качестве альтернативы вентиляции у детей, которые ранее не получали лечения с бензодиазепинами, или у пациентов с ХОБЛ. Не обязательно или нецелесообразно в случаях отравления полностью купировать действие бензодиазепинов. Флумазенил имеет короткий период полувыведения (около часа) и в таких ситуациях может потребоваться инфузия.

Флумазенил противопоказан, если пациенты получали одновременно несколько лекарственных препаратов, особенно при совместном приеме бензодиазепа и трициклического антидепрессанта или другого препарата, вызывающего судороги. Это связано с тем, что бензодиазепин может подавлять судороги, вызванные вторым препаратом; антагонистический эффект флумазенила может выявить тяжелый трудно контролируемый эпилептический статус.

Использование флумазенила не рекомендуется у пациентов с эпилепсией, которые получали лечение бензодиазепином в течение длительного периода. Несмотря на то, что флумазенил оказывает слабое противосудорожное действие, резкое подавление защитного действия агониста бензодиазепа может вызвать судороги у пациентов с эпилепсией.

Противопоказано применение флумазенила у пациентов с явными признаками приема трициклического антидепрессанта, включая удлинение QRS и расширенные зрачки. Применение у пациентов после остановки сердца также противопоказано.

Следует использовать с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе, травмой головы или хроническим приемом бензодиазепинов.

В редких случаях может потребоваться использование аппарата искусственной вентиляции легких.

У детей вероятны поведенческие изменения.

В случае появления возбуждения не следует использовать барбитураты.

Симптомы передозировки более серьезны при совместном применении с препаратами и веществами, действующими на ЦНС, особенно с алкоголем, и при отсутствии поддерживающих мер могут оказаться фатальными.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Анксиолитические средства. Производные

диазепина.

Код АТХ: N05BA01.

Диазепам является производным бензодиазепина, оказывает противосудорожное, седативное, снотворное и миорелаксирующее действие. Используется для лечения тревожных состояний, в качестве успокаивающего средства и премедикации, для контроля мышечного спазма и лечения синдрома отмены при алкоголизме. Используется при проведении эндоскопии и кардиоверсии.

Механизм действия диазепама обусловлен взаимодействием с бензодиазепиновыми рецепторами, которые являются частью макромолекулярного комплекса ГАМК_A-рецептора, включающего рецепторы, чувствительные к ГАМК, бензодиазепинам, а также ионофоры хлора, что приводит к усилению ингибирующего действия ГАМК на передачу нервных импульсов.

5.2 Фармакокинетические свойства

После внутримышечного введения препарат абсорбируется не полностью и неравномерно, максимальная концентрация достигается через 60 мин. После внутривенного введения у взрослых максимальная концентрация достигается через 15 мин и зависит от дозы. Быстро распределяется в тканях органов, прежде всего в головном мозге и печени, проходит через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры, выделяется также в грудное молоко.

Биотрансформируется в печени с образованием активных метаболитов: N-диметилдиазепама (50 %), темазепама, оксазепама. N-диметилдиазепам кумулирует в головном мозге, обеспечивая длительное и выраженное противосудорожное действие. Гидроксिलированные и диметилированные метаболиты диазепама связываются с глюкуроновой кислотой и желчными кислотами, выводятся в основном почками. Диазепам относится к транквилизаторам длительного действия, период полувыведения при внутривенном введении составляет 32 ч, период полувыведения N-диметилдиазепама – 50-100 ч, полный почечный клиренс – 20-33 мл/мин.

Период полувыведения может удлиняться у детей, пожилых или ослабленных пациентов, а также при нарушении функции печени и почек. При почечной недостаточности период полувыведения диазепама не изменяется. При повторном применении накопление диазепама и его активных метаболитов значительное. Во время длительного применения, например, при лечении столбняка, через 6-7 дней необходимо снижать дозу препарата для уменьшения вероятности накопления и длительного угнетающего действия на ЦНС.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Пропиленгликоль (E1520)
Спирт этиловый 96%
Спирт бензиловый (E1520)
Бензоат натрия (E211)
Кислота бензойная (E210)
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Не следует разбавлять препарат Диазепам, смешивать его с другими препаратами и растворами для внутривенного введения. Исключением является медленная внутривенная инфузия в большом объеме 0,9% раствора натрия хлорида или глюкозы. Не следует разбавлять более 40 мг диазепама в 500 мл раствора для инфузии. Раствор следует готовить непосредственно перед введением.

6.3 Срок годности

2 года.

Препарат нельзя использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл в ампулы. По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку. По 10 ампул вместе с листком-вкладышем помещают в коробку. При использовании ампул с кольцом излома допускается упаковка ампул без скарификатора ампульного.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Остатки лекарственного препарата следует утилизировать в соответствии с принятыми правилами утилизации отходов данной группы препаратов.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 21 мая 2009 г.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА