



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДИАЗЕПАМ, 5 мг, таблетки.

Международное непатентованное наименование

Diazepam.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Диазепам, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит действующее вещество: диазепам – 5 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Диазепам, 5 мг, таблетки

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и риской с одной стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- лечение тревожных расстройств или кратковременное облегчение симптомов тревоги. Тревога или напряжение, связанные со стрессом повседневной жизни, обычно не требуют лечения анксиолитиками;
- при алкогольном абстинентном синдроме диазепам облегчает симптомы ажитации, тремора, надвигающегося или острого делирия и галлюциноза;
- как вспомогательный препарат для снятия спазма скелетных мышц, вследствие рефлекторного спазма, вызванного местной патологией (например, воспалением мышц или суставов, или осложненной травмой), спастических состояний, вызванных повреждением верхних мотонейронов (такими как церебральный паралич и параплегия), атетоза и синдрома мышечной скованности;
- перорально диазепам можно применять в качестве вспомогательного препарата при лечении судорожного синдрома, хотя в монотерапии не был полезен.

Эффективность диазепама при длительном приеме, то есть более 4 месяцев, не оценивалась в клинических исследованиях. Врач должен периодически переоценивать пользу препарата для конкретного пациента.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Таблетка может быть разделена на две равные части для обеспечения соответствующего дозирования.

Для достижения оптимального эффекта лекарственного препарата, доза должна подбираться индивидуально, в зависимости от его возраста, массы тела и индивидуальной реакции.

Лечение следует начинать с минимальной эффективной дозы, соответствующей

определенному показанию. Приведенные ниже стандартные суточные дозы соответствуют потребностям большинства пациентов. Однако, некоторым пациентам могут потребоваться более высокие дозы препарата. В таких случаях доза должна увеличиваться постепенно, во избежание нежелательных реакций. Однократная доза не должна превышать 10 мг.

Продолжительность лечения

Лечение должно быть как можно более коротким (см. раздел 4.4 «Зависимость»). Состояние пациента должно регулярно проверяться и контролироваться для выяснения необходимости дальнейшего лечения, особенно если у пациента нет симптомов. Длительность лечения, включая фазу снижения дозы, не должна превышать 2-3 месяца. Более длительное лечение следует назначать после повторной оценки состояния пациента. Необходимо предупредить пациента об ограниченном во времени приеме препарата, о том, как необходимо постепенно снижать дозу и о синдроме отмены препарата, особенно при приеме в высоких дозах. Кроме того, пациента следует предупредить о возможном возникновении синдрома отмены при прекращении терапии препаратом, чтобы снизить беспокойство пациента.

Взрослые

Тревожные расстройства и снижение симптомов тревоги: в зависимости от тяжести симптомов – 2,5-10 мг 2-4 раза в сутки.

Облегчение симптомов при алкогольном абстинентном синдроме: 10 мг 3-4 раза в сутки в первые 24 ч с последующим уменьшением до 5 мг 3-4 раза в сутки по мере необходимости.

Дополнительно для снятия спазма скелетных мышц: 2,5-10 мг 3-4 раза в сутки.

Дополнительно при судорожном синдроме: 2,5-10 мг 2-4 раза в сутки.

Дети

Данная лекарственная форма не предназначена для приема у детей младше 5 лет.

Лечение следует начинать с наименьшей дозы и постепенно увеличивать по мере необходимости.

От 5 до 7 лет: по 2,5 мг 3-4 раза в сутки.

От 7 лет и старше: по 5 мг 2 раза в сутки.

Максимальная суточная доза – 10 мг.

Пациенты пожилого возраста либо ослабленные пациенты

Лечение следует начинать с половины обычной дозы для взрослых (2,5 мг 1-2 раза в сутки) и, при необходимости, постепенно увеличивать, основываясь на переносимости. Эти пациенты должны быть обследованы до начала лечения препаратом и проходить регулярный медицинский контроль. Рекомендуются повторное обследование через неделю после начала приема препарата. Для предотвращения передозировки снижают дозу или увеличивают интервал между приемами препарата.

Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с нарушениями функции почек и/или печени. Пациентам с тяжелой формой почечной недостаточности прием лекарственного препарата диазепама необходимо уменьшить дозу.

Применение диазепама при печеночной недостаточности может вызвать кому, поэтому необходимо снизить дозу до минимально возможной или рассмотреть альтернативный препарат.

Способ применения

Внутрь, запивая небольшим количеством воды.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных 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);
- миастения гравис (может наступить обострение состояния);
- синдром ночного апноэ (может наступить ухудшение состояния);
- тяжелая печеночная недостаточность (может увеличиваться период полувыведения диазепама);
- острая порфирия;
- не следует использовать в качестве монотерапии при лечении депрессии или тревоги с депрессией, поскольку у таких пациентов существует риск самоубийства;
- закрытоугольная глаукома (острый приступ или предрасположенность);
- планирование беременности и период беременности (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

Одновременный прием алкоголя / лекарственных препаратов, угнетающих ЦНС

Следует избегать одновременного приема диазепама и употребления алкоголя или других препаратов, угнетающих ЦНС. Одновременный прием может усиливать клинический эффект диазепама с такими возможными последствиями, как выраженный седативный эффект, который может привести к клинически значимому угнетению дыхания и/или сердечно-сосудистой системы, коме или смерти (см. разделы 4.5 и 4.9).

Злоупотребление алкоголем или лекарственной зависимостью в анамнезе

С особой осторожностью диазепам следует применять у пациентов с алкогольной, наркотической или лекарственной зависимостью в анамнезе. Следует избегать приема диазепама у пациентов с зависимостью от препаратов, угнетающих ЦНС, включая алкоголь.

Исключением из последнего является лечение острых симптомов абстиненции. Пациента следует предостеречь от одновременного употребления алкоголя, поскольку такое сочетание может усиливать нежелательные реакции.

Пациенты с нарушением функции печени

Бензодиазепины у пациентов с тяжелой хронической печеночной недостаточностью могут способствовать развитию риска развития энцефалопатии. Поэтому следует соблюдать особую осторожность при приеме диазепама у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (см. раздел 4.3).

Психические или парадоксальные реакции

При приеме бензодиазепинов наблюдались психические и парадоксальные реакции, такие как беспокойство, возбуждение, раздражительность, агрессивность, тревога, бред, гнев, ночные кошмары, галлюцинации, психоз, аномальное поведение и другие поведенческие расстройства. (см. раздел 4.8). В этом случае следует прекратить прием препарата. Эти реакции чаще возникают у детей и пациентов пожилого возраста.

Диазепам не рекомендуется для лечения пациентов с психическими заболеваниями и не должен назначаться вместо соответствующего лечения.

Амнезия

Бензодиазепины могут вызывать антероградную амнезию. Амнестические проявления могут быть связаны с неадекватным поведением. Антероградная амнезия может возникнуть при использовании терапевтических доз, риск возрастает при приеме более высоких доз. Чаще всего это состояние возникает через несколько часов после приема

14 87 Б - 2015



препарата, поэтому для снижения риска пациентам необходимо обеспечить непрерывный сон продолжительностью 7-8 часов.

Толерантность

После многократного приема диазепама в течение длительного периода времени возможно определенное снижение ответа на действие бензодиазепинов.

Дыхательная недостаточность

При известной сердечно-дыхательной недостаточности следует соблюдать особую осторожность, поскольку седативные препараты, например, диазепам, могут усилить имеющееся угнетение дыхания.

Злоупотребление и зависимость

Прием препарата может привести к развитию психической и физической лекарственной зависимости. Риск развития лекарственной зависимости увеличивается при длительном приеме, высоких дозах и у пациентов с алкогольной зависимостью или с зависимостью к лекарственным препаратам в анамнезе, или же у пациентов с расстройством личности. Важно регулярно наблюдать за такими пациентами, избегать рутинного повторного назначения препарата, уменьшение дозы проводить постепенно. Сообщалось о злоупотреблении препаратом пациентами с наркотической зависимостью.

Чтобы свести риск зависимости к минимуму, бензодиазепины следует назначать только после тщательной оценки показаний к применению и принимать в течение как можно более короткого периода (например, в качестве седативного препарата, как правило, не более четырех недель). Необходимость продолжения лечения необходимо периодически проверять. Более длительное лечение показано только определенным пациентам (например, при панических расстройствах), а его польза менее очевидна, по сравнению с риском.

Синдром отмены

Симптомы отмены возникают в основном после резкого прекращения приема и в более легких случаях ограничиваются тремором, беспокойством, нарушением сна, сильным чувством тревоги, напряжением, головной болью, диареей, мышечной болью, спутанностью сознания, раздражительностью и снижением концентрации внимания. Могут также возникать такие симптомы, как потливость, мышечные и абдоминальные спазмы, нарушение восприятия и, в редких случаях, делирий и судороги. В тяжелых случаях могут возникать следующие симптомы: утрата чувства реальности, деперсонализация, гиперактузия, онемение и покалывание в конечностях, повышенная чувствительность к свету, звуку и физическому контакту, галлюцинации.

Начало абстинентного синдрома варьирует от нескольких часов до недели и более после прекращения терапии, в зависимости от продолжительности действия препарата.

Чтобы избежать синдрома отмены, рекомендуется постепенное прекращение приема препарата, с постепенным снижением дозы. При возникновении абстинентного синдрома требуется тщательный медицинский контроль и поддержка пациента.

При приеме бензодиазепинов переход на бензодиазепины со значительно более коротким периодом полувыведения может привести к синдрому отмены.

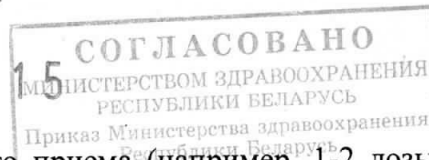
Продолжительность лечения диазепамом должна быть как можно короче (см. раздел 4.2).

Синдром «рикошета»

Относится к транзиторному синдрому, сопровождающийся усилением симптомов, для лечения которых применялся диазепам. Это может произойти при прекращении лечения. Также может сопровождаться другими реакциями, например, изменение настроения, тревога, нарушения сна и беспокойство.

Поскольку риск развития синдрома отмены и «рикошета» увеличивается после резкого прекращения лечения, рекомендуется постепенное снижение дозы.

14 87 Б - 2015



Если бензодиазепины показаны для кратковременного приема (например, 1-2 дозы), нецелесообразно их назначать для более длительного периода, так как резкое прекращение или быстрое снижение дозировки может спровоцировать реакцию отмены, которая может быть опасной для жизни.

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

Поскольку внезапное прекращение приема бензодиазепинов может привести к судорогам, следует проявлять особую осторожность у пациентов с эпилепсией, других пациентов, у которых в анамнезе были судороги, или у лиц, страдающих алкогольной или наркотической зависимостью.

Переносимость

Пределы переносимости у пациентов с органическими изменениями головного мозга (особенно при атеросклерозе) или кардио-легочной недостаточностью могут быть очень широкими, что необходимо учитывать при подборе дозы для таких пациентов. Некоторое снижение эффективности снотворного действия диазепама может развиваться после повторного приема в течение нескольких недель.

Психологическая адаптация в случае утраты

Бензодиазепины могут тормозить психологическую адаптацию в случае потери близких или траура.

Особые группы пациентов

Пациенты с депрессией

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

Вследствие риска передозировки у пациентов, склонных к суициду, не должно быть доступа к большим дозам диазепама.

Пациенты с алкогольной и наркотической зависимостью

Диазепам следует применять с особой осторожностью у пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью в анамнезе (риск злоупотребления/зависимости).

Пациенты с хронической легочной недостаточностью

Необходимо назначать более низкую дозу пациентам с хронической легочной недостаточностью вследствие риска угнетения дыхания.

Пациенты с гипоальбуминемией

Пациенты с гипоальбуминемией чаще имеют предрасположенность возникновения нежелательных седативных реакций.

Дети

Бензодиазепины не следует назначать детям без тщательной оценки необходимости их применения. Продолжительность лечения следует свести к минимуму.

Данная лекарственная форма не применяется у детей младше 5 лет.

С осторожностью необходимо применять диазепам у детей в периоперативном периоде, так как воздействие и время реакции могут быть недостоверны, и могут возникать парадоксальные реакции.

Пациенты пожилого возраста либо ослабленные пациенты

Пациентам пожилого возраста и ослабленным пациентам необходимо снижение дозы до минимально эффективной, с целью предотвращения развития атаксии или чрезмерной седации (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Бензодиазепины не следует применять у пациентов с тяжелой хронической печеночной недостаточностью из-за риска развития энцефалопатии.

У пациентов с хроническими заболеваниями печени может потребоваться снижение дозы препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек нет необходимости снижать дозу препарата, поскольку период полувыведения диазепама не изменяется.

При тяжелой почечной недостаточности дозу необходимо снизить (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата

Препарат Диазепам содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействияФармакокинетические взаимодействия

Метаболизм диазепама и его основного метаболита десметил-диазепама зависит от изоферментов цитохрома P450 CYP3A4 и CYP2C19. Модуляторы этих ферментов могут приводить к изменению экспозиции и действия диазепама. Сильное взаимодействие наблюдается с соединениями, которые одновременно воздействуют на оба пути окислительного метаболизма диазепама; и напротив, если они воздействуют только на один из метаболических путей диазепама, эффекты даже сильных ингибиторов будут умеренными. Ингибиторы CYP3A4 и CYP2C19 замедляют метаболический распад и могут приводить к повышению концентрации диазепама и десметил-диазепама, тем самым способствовать усилению/продолжению седативного и анксиолитического действия. Такие изменения могут усиливать действие диазепама у пациентов с повышенной чувствительностью, например, обусловленной возрастом, нарушением функции печени или приемом других лекарственных препаратов, отрицательно влияющих на окисление. Индукторы CYP3A4 и CYP2C19 могут приводить к концентрациям ниже ожидаемых и, следовательно, не оказывать желаемого эффекта. Для получения желаемого эффекта может потребоваться коррекция дозы.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетические свойства диазепамаИнгибиторы ферментов

Грейпфрутовый сок содержит мощные ингибиторы CYP3A4, что увеличивает концентрацию диазепама в плазме (AUC в 3,2 раза; C_{max} в 1,5 раза), время достижения максимальной концентрации удлинялось.

Противогрибковые препараты, производные азолов, повышают концентрацию бензодиазепинов в плазме из-за ингибирования метаболического пути CYP3A4 и CYP2C19 (отношение площади под кривой «концентрация действующего вещества - время» (AUC) для диазепама при приеме флуконазола в 2,5 раза; при приеме вориконазола в 2,2 раза) и удлиняют период полувыведения диазепама (при приеме флуконазола с 31 часа до 73 часов; при приеме вориконазола с 31 часа до 61 часа). Влияние противогрибковых препаратов на уровень диазепама в крови наблюдалось только через 4 часа после приема и позже.

Как было отмечено в ходе тестов, итраконазол оказывает более умеренное воздействие на психомоторные реакции, без клинически значимого взаимодействия с диазепамом.

Ингибитор обратного захвата серотонина флувоксамин также является ингибитором

обоих метаболических путей диазепама, он не только увеличивал экспозицию диазепама на 180% и продлевал период его полувыведения с 51 часа до 118 часов, но также увеличивал экспозицию и продолжительность периода для достижения равновесной концентрации десметил-диазепама. Флуоксетин оказывал более умеренное влияние на AUC диазепама (повышал приблизительно на 50%) и не влиял на психомоторные реакции, поскольку общие концентрации диазепама и десметилдиазепама с флуоксетином и без него были сопоставимы.

Комбинированные гормональные контрацептивы снижают клиренс диазепама (на 40%) и увеличивают период его полувыведения (на 47%). Индуцированные диазепамом психомоторные нарушения у женщин, принимающих контрацептивы, могут быть более выраженными во время 7-дневного перерыва в приеме во время менструации, когда соответствующий гормональный препарат не принимается, чем во время приема противозачаточных препаратов. Имеются некоторые доказательства того, что бензодиазепины могут увеличивать частоту прорывных кровотечений у женщин, принимающих гормональные контрацептивы. Взаимодействий лекарственных препаратов, приводящих к беременности, не наблюдалось.

Ингибитор протонной помпы омепразол, ингибитор CYP2C19 и CYP3A4, вызывал увеличение AUC диазепама на 40% и увеличение периода полувыведения на 36% при применении в дозе 20 мг в сутки. При приеме омепразола в дозе 40 мг в сутки перорально AUC диазепама увеличивалась на 122%, а период полувыведения на 130%. Также уменьшалась элиминация десметил-диазепама. Эффект омепразола наблюдался только у сильных, но не у медленных метаболизаторов CYP2C19.

Эзомепразол (но не лансопразол или пантопразол) потенциально может ингибировать метаболизм диазепама в той же степени, что и омепразол.

Блокатор H₂-гистаминовых рецепторов циметидин, который ингибирует несколько изоферментов CYP, в том числе CYP3A4 и CYP2C19, снижает клиренс диазепама и десметил-диазепама на 40-50%. Эффект после однодневного и длительного приема циметидина аналогичный: после однократного применения диазепама он приводит к повышению экспозиции диазепама и его основного метаболита и удлинению периода их полувыведения, а после многократного применения диазепама к более высоким равновесным концентрациям. При одновременном применении с циметидином наблюдалось усиление седативного эффекта. При приеме таких блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, как ранитидина и фамотидина, этого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось.

Дисульфирам ингибирует метаболизм диазепама (среднее снижение клиренса на 41%, увеличение периода полувыведения на 37%) и, вероятно, дальнейший распад активных метаболитов диазепама. В результате возможно усиление седативного эффекта.

При лечении туберкулеза концентрация диазепама может измениться. В присутствии изониазида средняя экспозиция диазепама (AUC) и период полувыведения диазепама увеличивались (в среднем на 33-35%), причем наибольшие изменения наблюдались у пациентов с медленным ацетиляторным фенотипом.

Блокатор кальциевых каналов дилтиазем, субстрат тех же изоферментов CYP, что и диазепам, и ингибитор CYP3A4, увеличивал AUC (примерно на 25%) и период полувыведения (на 43% для сильных метаболизаторов CYP2C19) диазепама, при этом различия между пациентами, относящимися к разному фенотипу CYP2C19, были незначительными. В присутствии дилтиазема экспозиция десметилдиазепама также существенно увеличивается.

Первичный метаболит иделалисиба является мощным ингибитором CYP3A4 и повышает концентрацию диазепама в сыворотке крови, поэтому может потребоваться снижение дозы.

Психостимуляторы модафинил и армодафинил индуцируют CYP3A4 и ингибируют

СYP2C19; они могут продлевать элиминацию диазепама и вызывать чрезмерный седативный эффект.

Индукторы ферментов

Рифампицин оказывает очень сильное индуцирующее действие на СYP3A4, а также значительно ускоряет путь СYP2C19. При приеме 600 мг в сутки в течение 7 дней клиренс диазепама увеличивался в 4,3 раза, а AUC снижалась на 77%. Кроме того, наблюдалось значительное снижение экспозиции всех метаболитов диазепама. При удвоении суточной дозы рифампицина дальнейшее усиление действия этого вещества не наступало.

Карбамазепин является известным индуктором СYP3A4, он ускорял элиминацию (увеличение клиренса, сокращение периода полувыведения) диазепама в 3 раза, в то время как концентрация десметил-диазепама увеличивалась.

Пища и антациды

Пища и антациды могут снижать скорость всасывания диазепама из таблетки (снижение C_{max} приблизительно на 30%), но не снижают степень всасывания (AUC); это может привести к ослаблению эффекта после однократного приема. Однако при постоянном приеме пища и антациды не оказывают влияния на равновесные концентрации диазепама.

Прокинетики, например, метоклопрамид, могут ускорить всасывание диазепама. Внутривенное, но не пероральное введение метоклопрамида ускоряет всасывание диазепама и увеличивает его максимальную концентрацию, достигнутую после перорального приема диазепама.

Наркотики (морфин, петидин) снижают скорость всасывания и максимальные концентрации диазепама при его пероральном приеме.

Влияние диазепама на фармакокинетические свойства других препаратов

Индуцирующего или ингибирующего действия диазепама на метаболические ферменты не выявлено. Тем не менее, происходят определенные взаимодействия с другими лекарственными препаратами, в которых диазепам выступает в качестве инициатора.

Терапия фенитоином в сочетании с диазепамом была связана с повышением концентрации и усилением токсического действия фенитоина. Однако взаимодействия или даже снижения концентрации фенитоина в плазме при его совместном применении с диазепамом не обнаружено.

Фармакодинамические взаимодействия

Следует избегать употребления алкоголя пациентами, получающими диазепам (см. раздел 4.4).

При одновременном приеме диазепама с препаратами, угнетающими ЦНС, включая алкоголь, возможно усиление нежелательных реакций, таких как седативный эффект и угнетение сердечно-дыхательной деятельности.

Имеется несколько сообщений о тяжелой гипотензии, угнетении дыхания или потере сознания у пациентов, получавших клозапин в комбинации с бензодиазепинами, включая диазепам.

Ожидается, что эффект угнетения ЦНС будет усиливаться при комбинации фенотиазинов и бензодиазепинов; имеются сообщения о седации, угнетении дыхания и блокаде дыхательных путей при комбинированном применении левопромазина и диазепама.

Оланзапин и диазепам усиливают седативный эффект и гипотензию без какого-либо фармакокинетического взаимодействия. Не рекомендуется одновременное парентеральное применение.

Диазепам усиливает субъективные опиоидные эффекты метадона. Он усиливает действие метадона на диаметр зрачка и седативный эффект, а также вызывает

значительно большее увеличение времени реакции по сравнению с приемом только метадона. Фармакокинетические взаимодействия между двумя препаратами не возникают.

У некоторых пациентов, получавших комбинированную терапию леводопой и диазепамом, наблюдалась обратимая потеря контроля над болезнью Паркинсона. Это может быть обусловлено снижением уровня стриарного дофамина.

Ксантины теофиллин и кофеин противодействуют седативному и, возможно, анксиолитическому действию диазепама, частично блокируя аденозиновые рецепторы. Предшествующая терапия диазепамом изменяет фармакодинамические и фармакокинетические параметры анестетика кетамина. Наблюдалось угнетение N-деметилирования кетамина, что приводило к увеличению периода полувыведения и индуцированной кетамином продолжительности анестезии. Для достижения адекватной анестезии при приеме диазепама требуется более низкая концентрация кетамина.

Теофиллин может угнетать действие диазепама.

Сведений о взаимодействии с обычными гипогликемическими препаратами, антикоагулянтами и диуретиками нет.

Рифампицин оказывает сильное фермент-индуцирующее действие на печень, усиливая при этом метаболизм диазепама в печени.

При сочетании диазепама с опиоидами, повышается риск усиления седативного эффекта, угнетения дыхания, комы и смерти из-за аддитивного депрессорного эффекта на центральную нервную систему. Следует снизить дозу препарата и ограничить продолжительность совместного лечения.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В том случае, если лекарственный препарат назначается женщинам репродуктивного возраста, следует проинформировать пациентку о необходимости обратиться к врачу с целью прекращения лечения в тех случаях, когда пациентка планирует беременность или подозревает, что она беременна.

Диазепам не следует применять во время беременности, за исключением случаев явной необходимости. Диазепам и его метаболиты проникают через плацентарный барьер. Длительное применение бензодиазепинов во время беременности может вызвать гипотензию, дыхательную недостаточность и гипотермию у новорожденных (см. раздел 5.2 «Фармакокинетика у особых групп пациентов»). При применении препаратов этого класса также иногда сообщалось о симптомах отмены у новорожденных. Если диазепам применяется во время схваток и родов, следует соблюдать особую осторожность, поскольку большие разовые дозы могут вызвать нарушения частоты сердечных сокращений, гипотензию, проблемы с питанием, гипотермию и умеренное угнетение дыхания у новорожденных («синдром вялого ребенка»). Следует помнить, что ферментная система, участвующая в расщеплении диазепама, еще не полностью развита у новорожденных детей (особенно у недоношенных детей).

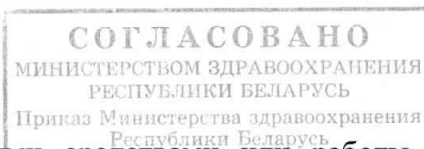
Кормление грудью

Диазепам и его метаболиты проникают в грудное молоко, поэтому при применении препарата необходимо прекратить грудное вскармливание.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Диазепам оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Перед приемом диазепама пациентов следует

1487Б-2015



предупредить о запрете на управление транспортными средствами или работы с механизмами до тех пор, пока они не выздоровеют. Решение о возможности управлять транспортными средствами или работать с механизмами должен принять врач.

Также пациентов следует предостеречь от одновременного употребления алкоголя, поскольку такое сочетание может усиливать нежелательные реакции обоих веществ. При недостаточном количестве сна или употреблении алкоголя вероятность нарушений концентрации внимания может возрасти (см. также раздел 4.5).

4.8 Нежелательные реакции

Наиболее часто сообщается о таких нежелательных реакциях, как усталость, сонливость и мышечная слабость; они обычно зависят от дозы. Эти симптомы возникают преимущественно в начале терапии и обычно исчезают при длительном применении.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены по системно-органным классам и частоте встречаемости. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Психические нарушения

частота неизвестна: парадоксальные реакции, такие как беспокойство, возбуждение, раздражительность, дезориентация, агрессивность, нервозность, враждебность, тревога, бред, гнев, ночные кошмары, ненормальные сновидения, галлюцинации, психозы, гиперактивность, неадекватное поведение и другие нежелательные реакции. Вероятность развития перечисленных эффектов выше у детей и пациентов пожилого возраста. В случае появления таких симптомов следует прекратить прием препарата.

Спутанность сознания, расстройства настроения, депрессия, изменение либидо.

Во время приема препаратов из группы бензодиазепинов может проявиться существующая ранее депрессия.

Длительный прием, даже в терапевтических дозах, может привести к развитию физической зависимости: внезапное прекращение лечения может привести к синдрому отмены или синдрому «рикошета».

Сообщалось о злоупотреблении бензодиазепинами пациентами, которые употребляли несколько видов наркотических препаратов.

Нарушения со стороны нервной системы

частота неизвестна: атаксия, дизартрия, невнятная речь, головная боль, тремор, головокружение, снижение концентрации внимания. Антероградная амнезия может развиваться при приеме препарата в терапевтических дозах, при этом риск возрастает по мере повышения дозы. Проявлением амнезии может быть неадекватное поведение.

Нарушение со стороны органа зрения

частота неизвестна: нечеткость зрения, диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

частота неизвестна: вертиго.

Нарушения со стороны сердца

частота неизвестна: сердечная недостаточность, включая остановку сердца.

Нарушения со стороны сосудов

частота неизвестна: гипотензия, нарушение кровообращения, нерегулярный пульс.

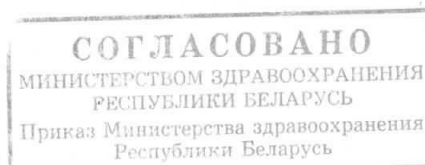
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

частота неизвестна: угнетение дыхания, включая остановку дыхания.

Желудочно-кишечные нарушения

частота неизвестна: тошнота, боль в животе, сухость во рту или повышенное слюноотделение (гиперсаливация), диарея, запор и другие желудочно-кишечные

14 875-2015



расстройства.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

очень редко: желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

частота неизвестна: сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

частота неизвестна: миастения. У пациентов, принимающих бензодиазепины, чаще сообщалось о падениях и переломах. Риск повышается при одновременном приеме седативных препаратов (включая алкогольные напитки) и у пациентов пожилого возраста.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

частота неизвестна: задержка мочи, недержание мочи.

Лабораторные и инструментальные данные

очень редко: повышение уровня трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы.

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы

В случае передозировки бензодиазепины часто вызывают сонливость, атаксию, дизартрию и нистагм. При монотерапии диазепамом передозировка редко представляет опасность для жизни, но может привести к арефлексии, апноэ, гипотензии, угнетению сердечно-дыхательной деятельности и коме. Кома обычно длится несколько часов, однако у пациентов пожилого возраста она может быть более продолжительной и носить циклический характер. Эффекты угнетения дыхания бензодиазепинами имеют более тяжелый характер у пациентов с заболеваниями органов дыхания.

Бензодиазепины усиливают эффекты других препаратов, угнетающих ЦНС, в том числе алкоголя.

Лечение

Прежде всего проводится симптоматическое и поддерживающее лечение в зависимости от клинического состояния пациента. Симптоматическое лечение может потребоваться при угнетении сердечно-дыхательной деятельности или центральной нервной системы пациента.

Дальнейшую абсорбцию препарата следует предотвратить соответствующими методами, например, с помощью приема активированного угля в течение 1-2 часов. При использовании активированного угля у пациентов с нарушением сознания необходима защита дыхательных путей. При смешанном приеме можно рассмотреть возможность промывания желудка, но не как стандартную меру.

Специфическим антидотом является флумазенил (конкурентный ингибитор бензодиазепиновых рецепторов), вводимый внутривенно в экстренных случаях.

14875-2015



Препарат имеет короткий период полувыведения (примерно один час), поэтому пациенты, которым вводили флумазенил, должны находиться под непрерывным наблюдением и после исчезновения нежелательных реакций.

Следует соблюдать осторожность при введении флумазенила пациентам с эпилепсией, получающим препараты из группы бензодиазепинов. Флумазенил не следует применять при смешанных передозировках или в качестве диагностического теста. Флумазенил следует с максимальной осторожностью применять после применения лекарственных препаратов, снижающих судорожный порог (например, трициклических антидепрессантов).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психотронные средства. Анксиолитики. Производные бензодиазепа.

Код АТХ: N05BA01.

Механизм действия/фармакодинамика

Действующее вещество диазепам относится к группе бензодиазепиновых транквилизаторов, которые обладают анксиолитическими, седативными, миорелаксирующими, противосудорожными и амнестическими свойствами.

Действие диазепама усиливается за счет выработки активных метаболитов (преимущественно десметилдиазепама). Центральные эффекты бензодиазепинов опосредованы усилением ГАМК-ергической тормозной нейротрансмиссии на уровне синапсов. В присутствии бензодиазепинов сродство рецептора ГАМК и нейротрансммиттера увеличивается за счет положительной аллостерической модуляции, что приводит к усилению действия высвобождаемой ГАМК на поток ионов хлора через постсинаптическую мембрану.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Диазепам быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме достигается через 30-90 минут после перорального приема.

При внутримышечном введении диазепама происходит его полное всасывание. Скорость всасывания диазепама варьирует и зависит от места и глубины инъекции.

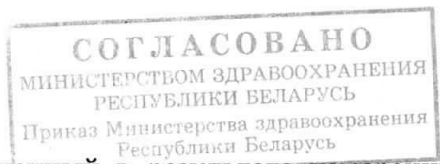
При ежедневном приеме равновесная концентрация диазепама достигается примерно в течение 5 дней; для достижения равновесной концентрации десметилдиазепама требуется примерно в два раза больше времени. Средние равновесные концентрации диазепама при приеме один раз в сутки примерно в два раза превышают пиковые концентрации диазепама после приема первой дозы.

В ходе лечения из-за снижения печеночного клиренса период полувыведения диазепама может увеличиться на 50%. Сообщения об изменении уровней диазепама в плазме при длительном курсе лечения противоречивы. С одной стороны, при длительном лечении было отмечено сильное снижение уровня диазепама, возможно, вследствие метаболической аутоиндукции, с другой стороны, в других исследованиях сообщалось, что концентрации в плазме как диазепама, так и его десметилового метаболита не зависели от продолжительности терапии.

Распределение

Несмотря на высокое связывание с белками плазмы (98-99%, в основном с альбумином, в меньшей степени с α 1-кислым гликопротеином), диазепам распределяется во всех тканях. После внутривенного введения наблюдается выраженная фаза распределения при концентрациях в плазме крови с периодом полувыведения до 3 часов. Объем

14 87 Б - 2015



распределения при равновесной концентрации, полученный в результате измерений концентрации в плазме, составляет в среднем от 0,88 до 1,1 л/кг. Как связывание с белками, так и объем распределения десметилдиазепама сопоставимы с диазепамом. Высокий уровень связывания с белками ограничивает поступление диазепама в спинномозговую жидкость (ликвор). Уровни свободного действующего вещества в ликворе у людей после однократного или многократного введения дозы и уровень свободного действующего вещества в плазме аналогичны. После многократного применения в ликворе может наблюдаться явное накопление десметилдиазепама, но не диазепама. В доклинических и клинических исследованиях диазепам очень быстро всасывается в ткани головного мозга и очень быстро достигает в них равновесия, при этом равновесные концентрации в головном мозге превышают концентрации в плазме. У самцов мышей временное изменение показателя занятости рецепторов коррелировало с временным изменением суммы концентраций диазепама и его метаболитов в головном мозге.

Биотрансформация

Диазепам в основном метаболизируется до фармакологически активного метаболита, такого как десметилдиазепам, на этот метаболический путь приходится 50-60% общего клиренса диазепама; 3-гидроксилирование (27% от общего клиренса диазепама) происходит медленно и дает в результате низкие уровни продуктов окисления темазепама и оксазепама в плазме. Оксазепам и темазепам дополнительно конъюгируют с глюкуронами. После многократного применения доз диазепама соотношение концентраций в плазме для десметилдиазепама/диазепама составляло $1,1 \pm 0,2$; для темазепама/диазепама – $0,11 \pm 0,05$; для оксазепама/диазепама – $0,09 \pm 0,03$.

Окисление диазепама опосредуется изоферментами системы цитохрома P450: образование десметилдиазепама – преимущественно CYP2C19 и CYP3A, а 3-гидроксидазепама (темазепама) и оксазепама – CYP3A. Поскольку CYP2C19 является полиморфным, метаболизаторы диазепама подразделяются на быстрые метаболизаторы (БМ) и медленные метаболизаторы (ММ). У ММ диазепама клиренс диазепама после однократного применения был существенно ниже (12 против 26 мл/мин), а период полувыведения больше (88 против 41 часа), чем у БМ. Кроме того, у ММ после однократного применения (5-10 мг) наблюдался более низкий клиренс, более высокое значение AUC и более длительный период полувыведения десметилдиазепама. Этот полиморфизм предположительно обусловлен этническими различиями.

Элиминация

Выведение имеет двухфазный характер – состоит из начальной фазы распределения с периодом полувыведения до 3 часов и терминальной фазы выведения. $T_{1/2}$ для диазепама находятся в диапазоне 24-48 часов, для активного метаболита десметилдиазепама – в диапазоне 40-100 часов. Клиренс диазепама составляет 20-40 мл/мин.

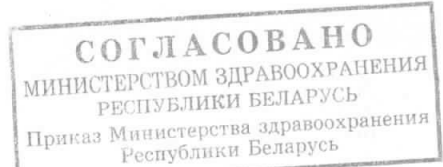
Диазепам выводится в неизменном виде в небольших количествах, это позволяет предположить, что действующее вещество перед выведением из организма почти полностью метаболизируется. Основным метаболитом в моче является оксазепам глюкуронид.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Несвязанная фракция диазепама имеет положительную корреляцию с возрастом, у пожилых пациентов она была выше, чем у молодых. С возрастом способность печени к N-деметилированию и 3-гидроксилированию диазепама снижается. Наблюдается возрастное снижение клиренса несвязанного действующего вещества, которым объясняется наблюдаемое 2-4-кратное увеличение периода полувыведения у

1487Б-2015



пациентов пожилого возраста, причем этот эффект более выражен у мужчин, чем у женщин. Следовательно, степень накопления несвязанного фармакологически активного диазепама у пациентов пожилого возраста при многократном применении выше, чем у пациентов молодого возраста.

Замедление элиминации дезметилдиазепама наблюдается у мужчин пожилого возраста, но не у женщин.

Нарушение функции печени

При заболеваниях печени процессы распределения диазепама и десметилдиазепама изменены. При остром вирусном гепатите период полувыведения диазепама увеличивается примерно в 2 раза, но после выздоровления пациента медленно нормализуется. У пациентов с алкогольным циррозом удлинение периода полувыведения является более выраженным (увеличение в 2-5 раз). Эти изменения в основном обусловлены нарушением печеночного метаболизма; возможно, этому также способствует изменение процесса распределения из-за измененного связывания белка. Снижение клиренса диазепама и десметилдиазепама при длительном приеме приводит к их повышенному накоплению. В свою очередь это связано с усилением эффекта седации.

Нарушение функции почек

При хронической почечной недостаточности элиминация диазепама согласно оценке по клиренсу несвязанного препарата была аналогична элиминации у здоровых добровольцев; поэтому предполагается, что средние равновесные концентрации несвязанного диазепама при любой суточной дозе у пациентов с почечной недостаточностью не должны отличаться от таковых у здоровых людей. В связи с изменениями процессов связывания диазепама с белками плазмы и распределения в тканях его период полувыведения сократился (в среднем $\pm$ стандартное отклонение) с 92 ± 23 часов в контрольной группе до 37 ± 7 часов у пациентов с почечной недостаточностью.

Беременность

Диазепам и дезметилдиазепам легко проникают через плацентарный барьер. Н-деметилирование диазепама также может происходить в организме плода. Длительный курс лечения приводит к накоплению обоих соединений в организме плода, при этом высокие концентрации отмечаются в сердце, легких и головном мозге плода.

Связывание диазепама с белками плазмы во время беременности снижается, особенно это заметно в последнем триместре, частично из-за снижения концентрации альбумина в сыворотке. После однократного приема может наблюдаться усиление фармакологических эффектов (см. раздел 4.6).

Дети и подростки

В первый день жизни наблюдалось резкое увеличение значений несвязанных фракций диазепама и десметилдиазепама, до уровня, в два раза превышающего показатели при рождении. Затем эти показатели медленно снижались, а в конце первой недели жизни возвращались в диапазон контрольных значений. Эти изменения сопоставимы с изменениями концентраций свободных жирных кислот.

Метаболизм диазепама у новорожденных и недоношенных детей происходит медленнее, чем у детей старшего возраста и взрослых, что приводит к более длительному периоду полувыведения (особенно у недоношенных детей), если до или сразу после рождения не было воздействия веществ-индукторов. Способность организма новорожденных к метаболическим процессам, участвующим в биотрансформации диазепама, таким как гидроксилирование, деметилирование и конъюгация с глюкурономидом, в возрасте до пяти месяцев ограничена; после этого ферменты печени развивают такую же или даже более высокую активность, чем у взрослых.

Диазепам и его метаболиты проникают в материнское молоко. Однако грудное молоко содержит только 10% от концентрации диазепама в крови матери. Ребенок получает примерно 5% дозы матери, нормализованной по массе тела. Однако после повторного приема более 10 мг в день количество в организме младенца в отдельных случаях может быть достаточно высоким, то есть способным оказывать воздействие (см. раздел 4.6 «Кормление грудью»).

5.3 Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Канцерогенный потенциал диазепама при пероральном приеме исследовался на различных грызунах. У самцов мышей отмечалось увеличение частоты гепатоцеллюлярной карциномы. У самок мышей, крыс, хомяков и песчанок заметного увеличения частоты возникновения опухолей не наблюдалось.

Мутагенность

В ходе нескольких исследований были получены слабые доказательства мутагенного потенциала при высоких концентрациях, которые намного превышают терапевтическую дозу для человека.

Нарушение фертильности

Исследования влияния на репродуктивные функции у крыс, получавших пероральные дозы 100 мг/кг/день до и во время спаривания, а также во время беременности и лактации, выявили снижение числа беременностей и меньшее количество выживших особей.

Тератогенность

Было обнаружено, что диазепам обладает тератогенным действием при введении его мышам в дозе 45-50 мг/кг/день, 100 мг/кг/день и 140 мг/кг/день, а также хомякам – в дозе 280 мг/кг. Напротив, при введении диазепама крысам в дозе 80 и 300 мг/кг/день и кроликам в дозе 20 и 50 мг/кг/день тератогенного действия не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат
Повидон К-25
Кальция стеарат
Картофельный крахмал

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

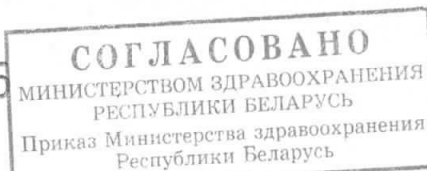
Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Две контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

1487Б-2015

**лекарственного препарата или работы с ним**

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

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. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ****9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 27 декабря 2001 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА