

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28.01.2025 № 171
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20757/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДІАЗЕПАМ-ФАРМАК
(DIAZEPAM-FARMAK)

Склад:

діюча речовина: діазепам;

1 мл розчину для ін'єкцій містить діазепаму 5 мг;

допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96 %, натрію бензоат (Е 211), спирт бензиловий, кислота бензойна (Е 210), кислота хлористоводнева розведена, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від безбарвного до жовтого або жовтого із зеленуватим відтінком кольору.

Фармакотерапевтична група. Психолептичні препарати. Анксиолітики. Похідні бензодіазепіну. Код АТХ N05B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діазепам належить до групи бензодіазепінових транквілізаторів, які мають анксиолітичні, заспокійливі, міорелаксуючі, протисудомні та амнестичні властивості. Його дія посилюється завдяки утворенню активних метаболітів (головним чином десметилдіазепаму). Вплив бензодіазепінів на центральну нервову систему (ЦНС) розповсюджується внаслідок посилення ГАМК-ергічної нейропередачі в інгібіторних синапсах. За наявності бензодіазепінів спорідненість ГАМК-ергічного рецептора до нейромедіатора збільшується через позитивну алостеричну модуляцію, що призводить до посиленого впливу вивільненої ГАМК на потік іонів хлору через постсинаптичну мембрану.

Фармакокінетика.

Всмоктування

При внутрішньом'язовій ін'єкції відбувається повне всмоктування. Швидкість всмоктування змінюється і залежить від місця та глибини ін'єкції.

При щоденному застосуванні рівень діазепаму досягає рівноважного стану приблизно за 5 днів; потрібно приблизно вдвічі більше часу, щоб десметилдіазепам досяг рівноважного стану. Середні концентрації діазепаму у рівноважному стані при застосуванні один раз на добу приблизно вдвічі більші за пікові концентрації діючої речовини після застосування першої дози.

Під час лікування період напіввиведення діазепаму може збільшуватися на 50 % через зменшення кліренсу у печінці. Повідомлення про зміну рівня у плазмі крові під час довготривалого лікування суперечливі. З одного боку, під час довготривалого лікування відбувалося значне зниження рівня діазепаму, можливо, через метаболічну аутоіндукцію, а, з іншого боку, концентрація у плазмі крові як діазепаму, так і його десметилового метаболіту в інших дослідженнях не залежала від тривалості терапії.

Розподіл

Попри високий рівень зв'язування з білками плазми крові (98–99 %, головним чином з альбуміном і в меншому обсязі з α 1-кислим глікопротеїном), діазепам широко розподіляється у тканинах. Після внутрішньовенного введення спостерігається виражена фаза розподілу у плазмі крові з періодом напіввиведення до 3 годин. Об'єм розподілу у рівноважному стані після вимірювань концентрації у плазмі крові в середньому знаходиться між 0,88 та 1,1 л/кг. Як ступінь зв'язування з білками плазми крові, так і об'єм розподілу десметилдіазепаму схожі з такими ж показниками діазепаму.

Високий рівень зв'язування з білками плазми крові обмежує всмоктування діазепаму в спинномозкову рідину (ліквор). Рівень у лікворі в людини після введення однієї дози або багатократних доз і рівень вільної діючої речовини в плазмі крові близькі один до одного. Після багатократних доз можливе значне накопичення у спинномозковій рідині десметилдіазепаму, але не діазепаму. Дослідження в людей і експериментальні дослідження на тваринах показали, що діазепам дуже швидко всмоктується в тканину мозку і там дуже швидко досягає рівноваги, при цьому концентрація в рівноважному стані у мозку перевищує концентрацію в плазмі крові. У мишей-самців часова характеристика зайнятості рецепторів у цілому корелювала з часовою характеристикою сумарних концентрацій діазепаму та його метаболітів у мозку.

Метаболізм

Діазепам метаболізується головним чином до фармакологічно активного метаболіту, такого як десметилдіазепам, шлях розщеплення, на який припадає 50–60 % загального кліренсу діазепаму; 3-гідроксилування (27 % загального кліренсу діазепаму) є повільним і призводить усього лише до низького рівня у плазмі крові продуктів окиснення темазепаму та оксазепаму. Темазепам і оксазепам далі кон'югуються з глюкуронідами. Після багатьох доз діазепаму співвідношення концентрацій у плазмі крові десметилдіазепаму/діазепаму становило $1,1 \pm 0,2$, темазепаму/діазепаму $0,11 \pm 0,05$ і оксазепаму/діазепаму $0,09 \pm 0,03$.

Окиснення діазепаму відбувається за допомогою ізоферментів цитохрому P450: утворення десметилдіазепаму головним чином із CYP2C19 і CYP3A, а 3-гідроксидіазепаму (темазепаму) і оксазепаму – з CYP3A. Оскільки CYP2C19 є поліморфним, можна розрізнити швидкі метаболізатори (EMs) і повільні метаболізатори (PMs) діазепаму. В разі PMs діазепаму кліренс діазепаму після введення разової дози був значно нижчим (12 проти 26 мл/хв), а період напіввиведення був довшим (88 годин проти 41 години), ніж для EMs. Крім того, PMs після введення разової дози (5–10 мг) мали нижчий кліренс, більшу площу під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) і триваліший період напіввиведення десметилдіазепаму. Схоже, що при цьому поліморфізмі є етнічні відмінності.

Виведення

Крива виведення діазепаму є двофазною і складається з початкової фази розподілу з періодом напіввиведення до 3 годин і кінцевої фази виведення. Типові значення періоду напіввиведення знаходяться в діапазоні 24–48 годин для діазепаму та 40–100 годин для активного метаболіту десметилдіазепаму. Кліренс діазепаму становить 20–40 мл/хв.

Діазепам виводиться у незміненому вигляді лише в невеликих кількостях, що свідчить про те, що діюча речовина майже повністю метаболізується перед тим, як вона виводиться. У сечі оксазепаму глюкуронід є основним метаболітом.

Кінетика особливих груп пацієнтів

Порушення функції печінки

Розподіл діазепаму та десметилдіазепаму змінюється при захворюваннях печінки. В разі гострого вірусного гепатиту період напіввиведення діазепаму збільшується приблизно у 2 рази, але повільно повертається до норми після одужання пацієнта. У пацієнтів з цирозом, викликаним алкоголем, подовження періоду напіввиведення є більш вираженим (збільшення у 2–5 разів). Ці зміни зумовлені в основному порушенням обміну речовин у печінці; можливо, цьому також сприяє змінений розподіл внаслідок змін у зв'язуванні з білками плазми крові. Зменшений кліренс діазепаму та десметилдіазепаму веде до їх

зростаючого накопичення при тривалому застосуванні. Це, зі свого боку, пов'язане з посиленою седациєю.

Порушення функції нирок

У разі хронічної ниркової недостатності виведення діазепаму згідно з кліренсом незв'язаної діючої речовини було таким же, як у здорових добровольців, тому в середньому концентрація в рівноважному стані незв'язаного діазепаму при будь-якій добовій дозі у пацієнтів з нирковою недостатністю не повинна бути іншою, ніж у здорових людей. Внаслідок змін у зв'язуванні з білками плазми крові та розподілі діазепаму в тканинах його період напіввиведення скоротився з (середнє значення \pm відхилення в год) 92 ± 23 години у контрольній групі до 37 ± 7 годин у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Вагітність

Діазепам і десметилдіазепам легко проходять через плацентарний бар'єр. N-деметилювання діазепаму може також відбуватися у плода. Тривале лікування призводить до накопичення обох сполук з високою концентрацією в серці, легенях і мозку плода.

Зв'язування діазепаму з білками плазми крові зменшується під час вагітності, особливо в останньому триместрі, частково через зниження концентрації альбуміну в сироватці крові. Після невідкладного застосування фармакологічні ефекти можуть посилюватися.

Пацієнти літнього віку

Незв'язана фракція діазепаму позитивно корелює з віком і була більшою у пацієнтів літнього віку, ніж у молодших пацієнтів. З віком здатність печінки до N-деметилювання і 3-гідроксилування діазепаму зменшується. Відбувається залежно від віку зменшення кліренсу незв'язаної діючої речовини, що пояснює спостережуване зростання у 2–4 рази періоду напіввиведення у пацієнтів літнього віку, причому цей ефект більш виражений у чоловіків, ніж у жінок. Тому ступінь накопичення незв'язаного фармакологічно активного діазепаму, який приймають у багатократних дозах, вищий у пацієнтів літнього віку, ніж у дорослих молодшого віку.

Виведення десметилдіазепаму сповільнюється у чоловіків літнього віку, але не у жінок.

Діти та підлітки

У перший день життя спостерігалось раптове збільшення незв'язаних фракцій діазепаму та десметилдіазепаму удвічі проти значень, що були при народженні. Потім значення знову повільно знизилися, щоб наприкінці першого тижня життя перебувати в діапазоні контрольних значень. Ці зміни схожі зі змінами концентрації вільних жирних кислот.

Новонароджені та недоношені діти метаболізують діазепам повільніше, ніж старші діти та дорослі, що призводить до подовженого періоду напіввиведення (особливо у недоношених дітей), окрім випадків, коли до або одразу після народження був зовнішній вплив індукуючих речовин. Здатність новонароджених до метаболічних процесів, причетних до біотрансформації діазепаму, наприклад гідроксилування, деметилювання та кон'югація глюкуроніду, обмежена до досягнення п'ятого місяця життя, після чого ферменти печінки розвивають подібну або навіть вищу активність, ніж у дорослих.

Діазепам та його метаболіти виділяються у материнське молоко. Однак материнське молоко містить лише 10 % від концентрації діазепаму в крові матері. Нормою, розрахованою за масою тіла, є, коли до дитини потрапляє приблизно 5 % дози матері. Однак після багаторазового прийому більше 10 мг на добу кількість, яку засвоює немовля, залежно від обставин достатньо висока, щоб виявити ефект (див. «Грудне вигодовування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Базова седация перед лікувальними процедурами або втручаннями, які впливають на психіку, такими як ендоскопія, кардіоверсія, катетеризація серця, рентгенологічні дослідження, малі хірургічні втручання, вправлення вивихів і зламаних кісток, біопсія, зміна пов'язок при опікових ранах, щоб утамувати занепокоєння, страх або гострі стресові реакції та послабити враження від лікування.

Передопераційна медикаментозна терапія для стривожених та напружених пацієнтів.

Показання до застосування у психіатрії

Лікування збудження, пов'язаного з гострими тривожними станами та панічними атаками, в разі рухового неспокою та білої гарячки (*Delirium tremens*).

Протисудомна дія

Лікування епілептичного статусу та інших судомних станів.

Гінекологія та акушерська справа

Лікування еклампсії, коли сульфат магнію протипоказаний, неефективний або його немає.

М'язова релаксація

Як ад'ювант для зняття рефлекторних судом м'язів (у тому числі правцевих) у разі локальних травм (ушкодження, запалення), подолання спазматичних станів при пошкодженні спінальних і супраспінальних інтернейронів; такі зміни можуть виникати, наприклад, при спазмах церебрального походження та параплегії, а також при атетозі та синдромі м'язової скутості.

Протипоказання.

Діагностована надмірна чутливість до бензодіазепінів або до однієї з допоміжних речовин лікарського засобу.

Тяжка дихальна недостатність, серйозне порушення функції печінки, оскільки бензодіазепіни можуть спричинити печінкову енцефалопатію, синдром апное уві сні та міастенію. Бензодіазепіни не рекомендуються для первинного лікування психотичних розладів. Для лікування депресії або тривожних станів при депресії бензодіазепіни не можна застосовувати самостійно, оскільки такі пацієнти схильні до суїциду.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетична взаємодія

Метаболізм діазепаму та його основного метаболіту десметилдіазепаму залежить від цитохрому P450 ізоферментів CYP3A4 та CYP2C19. Модулятори цих ферментів можуть призвести до змін сили впливу та ефекту діазепаму. В разі сполук, які одночасно впливають на обидва окиснювальні шляхи метаболічної реакції розщеплення діазепаму, спостерігається сильна взаємодія; на відміну від цього ефект є лише помірним навіть для сильних інгібіторів, якщо вони впливають тільки на один із шляхів метаболічної реакції розщеплення діазепаму.

Інгібітори CYP3A4 та CYP2C19 уповільнюють метаболічне розщеплення і можуть призводити до підвищення концентрації діазепаму та десметилового метаболіту і тим самим до посилення/подовження седативної та анксиолітичної дії. Такі зміни можуть посилити дію діазепаму у пацієнтів із підвищеною чутливістю, наприклад через вік, обмежену функцію печінки або лікування іншими препаратами, що впливають на окиснення. Індуктори CYP3A4 і CYP2C19 можуть утворювати концентрації, нижчі за очікувані, тим самим лікарські засоби не виявлятимуть бажаного ефекту. Для досягнення бажаного ефекту може знадобитися коригування дози.

Вплив інших речовин на фармакокінетику діазепаму

Інгібітори ферментів

Сік грейпфруту містить сильні інгібітори CYP3A4. Коли діазепам приймали з грейпфрутовим соком замість води, сила впливу діазепаму значно збільшилася (AUC – у 3,2 раза; C_{max} – у 1,5 раза), а тривалість періоду до досягнення C_{max} зросла.

Противірибкові похідні азолу сповільнюють шляхи обміну речовин CYP3A4 і CYP2C19 та збільшують силу впливу діазепаму (відносна біодоступність AUC-ratio діазепаму для флуконазолу становить 2,5, для вориконазолу – 2,2) і подовження періоду напіввиведення діазепаму (для флуконазолу – від 31 години до 73 годин, для вориконазолу – від 31 години до 61 години). Вплив противірибкових засобів на рівень діазепаму можна було побачити лише 4 години після прийому та після того. Як встановлено в тестах на психомоторну здатність, ітраконазол виявляє помірніший ефект без клінічно значущої взаємодії з діазепамом.

Інгібітор зворотного захоплення серотоніну флувоксамін також є інгібітором обох шляхів реакції розщеплення діазепаму, він не тільки збільшує силу впливу діазепаму на 180 % і подовжує його період напіввиведення з 51 години до 118 годин, але й збільшує силу впливу та тривалість періоду до досягнення рівноважного стану (Steady State) десметил-метаболітів. Флуоксетин мав помірніший вплив на значення AUC для діазепаму (збільшення приблизно на 50 %) і не впливав на психомоторну реакцію, оскільки комбіновані концентрації діазепаму та десметилдіазепаму з флуоксетином і без нього були схожими.

Комбіновані гормональні препарати для запобігання вагітності знижують кліренс діазепаму (на 40 %) і збільшують період його напіввиведення (на 47 %). Психомоторні порушення, викликані діазепамом, у жінок, які застосовують контрацептиви, залежно від обставин більші під час 7-денної перерви при менструації, коли відповідний гормональний препарат не приймається, ніж під час прийому контрацептиву. Існують певні дані про те, що бензодіазепіни можуть збільшувати частоту проривних кровотеч у жінок, які користуються гормональними контрацептивами. Взаємодії лікарських засобів, в результаті якої настає вагітність, не спостерігалось.

Інгібітор протонної помпи омепразол, інгібітор CYP2C19 і CYP3A4, при прийомі дози 20 мг один раз на добу викликає збільшення AUC діазепаму на 40 % та подовження періоду напіввиведення на 36 %. У дозі 40 мг один раз на добу омепразол збільшив AUC діазепаму на 122 %, а період напіввиведення – на 130 %. Елімінація десметилдіазепаму також була знижена. Ефект омепразолу спостерігався лише у швидких, але не у повільних метаболізаторів CYP2C19. Езомепразол (але не лансопразол або пантопразол) здатний пригнічувати метаболізм діазепаму до того ж рівня, що і омепразол.

Циметидин, антагоніст гістамінових H₂-рецепторів, який пригнічує кілька CYP-ізоферментів, серед яких CYP3A4 і CYP2C19, зменшує кліренс діазепаму та десметилдіазепаму на 40–50 %. Ефект після одноденного та після тривалого прийому циметидину однаковий і призводить після прийому одноразової дози діазепаму до більшої сили впливу порівняно з діазепамом та його основним метаболітом та подовження періоду їх напіввиведення, а після багатократних доз діазепаму до вищих концентрацій для рівноважного стану. В разі одночасного застосування циметидину спостерігалася посилена седативна дія. У H₂-антагоністів (ранітидин і фамотидин) такої фармакокінетичної взаємодії встановлено не було.

Дисульфірам пригнічує метаболізм діазепаму (середнє зниження кліренсу на 41 %, подовження періоду напіввиведення на 37 %) і, ймовірно, також подальше розщеплення активних метаболітів діазепаму. В результаті може виникнути посилений седативний ефект.

У разі лікування туберкульозу застосування діазепаму може змінюватись. За наявності ізоніазиду AUC порівняно з діазепамом і період напіввиведення діазепаму збільшувалася (в середньому на 33–35 %), причому найбільші зміни зафіксовані у пацієнтів з фенотипом повільного ацетилятора.

Блокатор кальцієвих каналів дилтіазем, субстрат тих самих CYP-ізоферментів, що й діазепам та CYP3A4-інгібітор, збільшував AUC (приблизно на 25 %) і подовжував період напіввиведення (на 43 % у інтенсивних CYP2C19-метаболізаторів) діазепаму, при цьому відмінності між пацієнтами з різним CYP2C19-фенотипом були невеликими. За наявності дилтіазему сила впливу порівняно з десметилдіазепамом також має тенденцію до зростання.

Первинний метаболіт іделалізибу є потужним CYP3A4-інгібітором і підвищував концентрацію діазепаму в сироватці крові, тому потрібно думати про зниження дози.

Психостимулятори модафініл і армодафініл індують CYP3A4 і пригнічують CYP2C19, можливо, подовжують виведення діазепаму та спричиняють надмірну седативну дію.

Індуктор ферментів

Рифампіцин чинить дуже сильну індуючу дію на CYP3A4, а також має значний прискорювальний вплив на CYP2C19-шлях. При дозі 600 мг на добу протягом 7 днів

кліренс діазепаму збільшувався у 4,3 рази, а AUC зменшувалася на 77 %. Крім того, спостерігалось суттєве зменшення сили впливу порівняно з усіма метаболітами діазепаму. В разі подвоєння добової дози рифампіцину подальшого посилення ефектів цієї речовини не сталося.

Карбамазепін є відомим індуктором CYP3A4 і прискорював виведення (збільшений кліренс, зменшений період напіввиведення) діазепаму в 3 рази, тоді як концентрація десметилдіазепаму підвищувалася.

Їжа та антацидні препарати

Їжа та антацидні препарати можуть зменшити швидкість всмоктування діазепаму з таблетки (зменшення C_{max} приблизно на 30 %), але не зменшити AUC; це може призвести до послаблення ефекту після застосування одноразової дози. Однак багатократні дози у процесі лікування не впливають на концентрацію для рівноважного стану.

Прокінетичні препарати, наприклад такі як метоклопрамід, можуть прискорити всмоктування діазепаму. Метоклопрамід, введений внутрішньовенно, а не перорально, прискорює всмоктування діазепаму та підвищує C_{max} , яка досягається після перорального прийому.

Наркотики (морфін, петидин) знижують швидкість всмоктування та C_{max} діазепаму, прийнятого перорально.

Вплив діазепаму на фармакокінетику інших речовин

Жодного індукуючого або пригнічувального впливу діазепаму на метаболічні ферменти не встановлено. Проте мають місце певні взаємодії з іншими лікарськими засобами, в яких діазепам виступає збудником.

Терапія фенітоїном у поєднанні з діазепамом була пов'язана з підвищеною концентрацією та посиленням інтоксикації фенітоїну. Однак деякі автори не виявили взаємодії або навіть знижену концентрацію фенітоїну в плазмі крові, якщо він застосовувався разом із діазепамом.

Фармакодинамічна взаємодія

Пацієнтам, які застосовують діазепам, слід уникати вживання алкоголю (див. розділ «Особливості застосування»).

Вказівки щодо інших речовин із седативним впливом на ЦНС, в тому числі алкоголю, також можна знайти в розділі «Передозування».

Також можуть виникати посилені побічні реакції, такі як седація та пригнічення серцево-дихальної діяльності, коли діазепам застосовують разом із снодійно-седативними речовинами, в тому числі з алкоголем.

Є кілька повідомлень про тяжку гіпотонію, пригнічення дихання або втрату свідомості у пацієнтів, які лікувались клозапіном у комбінації з бензодіазепінами, в тому числі діазепамом.

Слід очікувати, що седативний вплив на ЦНС посилиться, якщо комбінуються фенотіазини і бензодіазепіни; повідомлялося про седацію, пригнічення дихання та блокаду дихальних шляхів при комбінованому застосуванні левопромазину та діазепаму.

Оланзапін і діазепам посилюють седативний ефект і гіпотонію без фармакокінетичної взаємодії. Одночасне парентеральне застосування не рекомендується.

Діазепам посилює суб'єктивний опіоїдний ефект метадону. Він посилює вплив метадону на діаметр зіниці та седацію, а також викликає значно більшу затримку часу реакції порівняно з використанням лише одного метадону. Фармакокінетичної взаємодії між двома лікарськими речовинами немає.

У деяких пацієнтів при комбінованому застосуванні леводопи та діазепаму спостерігалася оборотна втрата контролю над хворобою Паркінсона. Це може обумовлюватись зниженим рівнем стріарного дофаміну.

Ксантини теофілін і кофеїн частково протидіють седативній і, можливо, анксиолітичній дії діазепаму, блокуючи аденозинові рецептори.

Попереднє лікування діазепамом змінює фармакодинаміку та фармакокінетику анестезуючого засобу кетаміну. N-деметилування кетаміну уповільнювалось, що

призводило до подовження періоду напіввиведення та індукованої кетаміном тривалості наркозу. За наявності діазепаму потрібна менша концентрація кетаміну, щоб досягти достатньої анестезії.

Теофілін може пригнічувати дію діазепаму.

Не відомо про взаємодію із розповсюдженими протидіабетичними засобами, антикоагулянтами та діуретиками.

Рифампіцин потужно діє на розвиток активності ферментів у печінці, завдяки чому метаболізм діазепаму в печінці посилюється.

У разі поєднання діазепаму з опіатами, які погіршують дихання, слід звернути увагу на можливе посилення пригнічення дихання.

Особливості застосування.

Одночасний прийом алкоголю/речовин із седативним впливом на ЦНС

Необхідно уникати одночасного застосування діазепаму та алкоголю або інших снодійно-седативних речовин. Таке одночасне застосування може посилити клінічну дію діазепаму з можливими наслідками, такими як глибока седація, яка може призвести до коми або смерті, клінічно значиме пригнічення дихання та/або серцево-судинної системи (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Передозування»).

Анамнестичне зловживання алкоголем та лікарськими засобами

Діазепам дуже обережно потрібно застосовувати пацієнтам, які раніше зловживали алкоголем, лікарськими засобами або наркотиками. Слід уникати застосування діазепаму пацієнтам із залежністю від снодійно-седативних речовин, у тому числі алкоголю.

Винятком з вищезгаданих є лікування симптомів гострої абстиненції. Слід застерегти пацієнта від одночасного вживання алкоголю, оскільки таке поєднання може помножити небажані ефекти обох речовин.

Порушення функції печінки

Бензодіазепіни в разі серйозного порушення функції печінки можуть спричинити виникнення епізодів печінкової енцефалопатії. Тому пацієнтам із легкими та помірними порушеннями функції печінки слід застосовувати діазепам з особливою обережністю (див. розділ «Протипоказання»).

Психіатричні та «парадоксальні» реакції

Відомо, що застосування бензодіазепінів може призвести до парадоксальних реакцій, таких як неспокій, ажитація, дратівливість, агресивність, тривожний стан, марення, гнів, нічні жахи, галюцинації, психоз, поведінка, яка привертає увагу, та інші поведінкові розлади. У таких випадках прийом препарату слід припинити. Такі реакції частіше спостерігаються у дітей і пацієнтів літнього віку.

Амнезія

Слід звернути увагу, що бензодіазепіни можуть викликати антероградну амнезію. Антероградна амнезія виникає навіть у разі застосування терапевтичних доз, при цьому ризик зростає при застосуванні більш високих доз. Амнестичні ефекти можуть супроводжуватися поведінкою, яка привертає увагу.

Звикання

Після багатократного застосування діазепаму протягом довгого часу може трапитись деяка втрата реакції на дію бензодіазепінів.

Діти та новонароджені

Безпечність та дієвість діазепаму для дітей віком до 6 місяців не досліджувалась. У цій віковій групі діазепам слід застосовувати з великою обережністю і лише за відсутності інших альтернатив лікування.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку та ослабленим пацієнтам слід застосовувати менші дози.

Дихальна недостатність

Рекомендується обережність в разі діагностованої серцево-дихальної недостатності, оскільки седативні засоби, такі як діазепам, можуть посилити наявну пригніченість

дихання.

Як і при застосуванні будь-якої речовини із снодійно-седативними та/або міорелаксуючими властивостями, слід проявляти особливу обережність при призначенні діазепаму пацієнтам із міастенією внаслідок наявної м'язової слабкості (див. розділ «Протипоказання»).

Внутрішньовенні ін'єкції діазепаму потрібно робити з особливою обережністю. Повідомлялося про апное або зупинку серця, насамперед у пацієнтів літнього віку та тяжкохворих пацієнтів, а також у пацієнтів із серцевою або дихальною недостатністю.

Бензиловий спирт, який міститься в ампулах діазепаму, може завдати необоротної шкоди новонародженим, особливо недоношеним. Тому ампули слід використовувати для цих пацієнтів лише тоді, коли немає альтернативи лікування.

Для ін'єкції не можна використовувати дуже малі вени. Особливо слід уникати по можливості внутрішньоартеріальних ін'єкцій або екстравазатів, оскільки після швидкої внутрішньовенної ін'єкції можуть трапитись венозний тромбоз, флебіт, місцеві подразнення, набряки, рідше – судинні зміни.

Слід бути обережними при застосуванні діазепаму в ампулах пацієнтам з апное уві сні, оскільки це може посилити наявне пригнічення дихання.

Залежність

Прийом бензодіазепінів може призвести до психічної та психологічної залежності. Цей ризик підвищується в разі тривалого прийому, прийому великих доз та в пацієнтів з діагностованим зловживанням алкоголем та/або лікарськими засобами/наркотиками. Повідомлялося про випадки зловживання пацієнтами кількома наркотиками. Лікарський засіб Діазепам-Фармак слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, які в анамнезі зловживали алкоголем або наркотиками. Симптоми абстиненції виникають насамперед після раптового припинення прийому і в більш легких випадках обмежуються тремором, неспокоєм, порушенням сну, відчуттям сильного страху, напругою, головним болем, діареєю, болем у м'язах, сплутаністю свідомості, дратівливістю та слабкістю концентрації. Однак можуть також виникати симптоми, такі як підвищена пітливість, спазми у м'язах і животі, розлади сприйняття, а в рідкісних випадках – марення та судоми. У тяжких випадках можуть виникати такі симптоми: втрата відчуття реальності, деперсоналізація, гіперакузія, відчуття оніміння та поколювання в кінцівках, надмірна чутливість до світла, шуму та фізичного дотику, галюцинації.

Початок проявів абстиненції коливається від кількох годин до тижня чи більше після припинення терапії залежно від тривалості дії речовини.

Щоб знизити ризик залежності до мінімуму, бензодіазепіни слід призначати лише після ретельної перевірки показань і приймати протягом якомога коротшого періоду (наприклад, як снодійний засіб по більшості не довше чотирьох тижнів). Необхідно періодично перевіряти, чи потрібно продовжувати лікування. Більш тривале лікування показано лише деяким пацієнтам (наприклад, при панічних розладах), а користь порівняно з ризиками менш очевидна.

Щоб запобігти проявам абстиненції, рекомендується в кожному випадку відміна препарату з поступовим зменшенням дози. У разі виникнення проявів абстиненції потребується регулярний лікарський нагляд та підтримка пацієнта.

При застосуванні бензодіазепінів перехід на бензодіазепін із значно коротшим періодом напіввиведення може викликати симптоми абстиненції.

Страх синдрому абстиненції

Під цим розуміють короткочасний психотичний розлад, при якому посилюються симптоми, які призвели до лікування діазепамом. Він може виникати при відміні лікування. Може супроводжуватись іншими реакціями, такими як зміни настрою, страх, порушення сну та неспокій.

Оскільки ризик проявів абстиненції та синдрому відміни підвищується після раптового припинення лікування, рекомендується зменшувати дозу поступово.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб Діазепам-Фармак містить 0,34 ммоль (або 7,8 мг)/мл натрію. Слід бути обережним при застосуванні цього лікарського засобу пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Цей лікарський засіб містить спирт бензиловий, тому його не застосовують недоношеним дітям та новонародженим. Може спричинити токсичні та алергічні реакції у немовлят та дітей віком до 3 років.

Цей препарат містить 860 мг пропіленгліколю на ампулу, що еквівалентно 430 мг/мл. Одночасне застосування із субстратом алкогольдегідрогенази, таким як етанол, може викликати серйозні побічні реакції у дітей віком до 5 років.

Цей лікарський засіб містить бензойну кислоту (E 210) та натрію бензоат (E 211), може підвищувати ризик виникнення жовтяниці у новонароджених.

Цей лікарський засіб містить 10 об. % етанолу (алкоголю), тобто 80 мг/мл, що еквівалентно 2 мл пива, 0,8 мл вина у мл. Шкідливий для пацієнтів, хворих на алкоголізм. Слід бути обережним при застосуванні вагітним та жінкам, які годують груддю, дітям та пацієнтам із захворюваннями печінки та хворим на епілепсію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Якщо препарат призначають жінці репродуктивного віку, їй слід зв'язатись із лікарем щодо припинення прийому препарату, якщо вона хоче завагітніти або підозрює, що може бути вагітною.

Лікарський засіб Діазепам-Фармак не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків, коли це вкрай необхідно.

Діазепам та його метаболіти проходять через плацентарний бар'єр.

Тривале застосування бензодіазепінів під час вагітності може спричинити у новонародженого гіпотонію, дихальну недостатність та гіпотермію (див. «Кінетика особливих груп пацієнтів»). Є свідчення, що для цього класу лікарських засобів у новонароджених іноді були симптоми абстиненції. Якщо діазепам застосовується під час переймів та пологів, необхідно дотримуватися особливої обережності, оскільки великі одноразові дози можуть призвести до нерегулярності серцевого ритму ненародженої дитини, а також спричинити гіпотонію, слабкість смоктального рефлексу, гіпотермію та помірне пригнічення дихання («floppy infant»-синдром – синдром «млявого немовляти») у новонародженого). Слід враховувати, що ферментна система, яка бере участь у розщепленні діазепаму, у новонароджених (особливо у недоношених) розвинена не повністю.

Грудне вигодовування

Діазепам та його метаболіти потрапляють у материнське молоко. Якщо застосування діазепаму в період грудного вигодовування однозначно не уникнути, годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Діазепам має яскраво виражений вплив на здатність керувати автотранспортом або обслуговувати механізми. Перед тим, як вони отримають діазепам, пацієнтів слід попередити про те, щоб вони не керували автомобілем і не працювали з механізмами, поки не одужають. Лікар повинен вирішити, коли цю діяльність можна відновити.

Крім того, пацієнта слід застерегти від одночасного вживання алкоголю, оскільки таке поєднання може примножити побічні реакції від обох речовин. Якщо тривалість сну недостатня або споживається алкоголь, то може зрости ймовірність порушення уваги (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування та дози.

Приблизно після тижня лікування доцільно перевірити, чи можна зменшити дозу препарату.

Щоб отримати максимальну користь, необхідно ретельно підбирати дозу індивідуально.

Звичайні добові дози, наведені нижче, задовольняють потреби більшості пацієнтів, хоча в деяких випадках потрібна більша доза.

Для дорослих та підлітків зазвичай рекомендуються парентеральні дози в діапазоні від 2 до 20 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно, залежно від маси тіла, показань та рівня серйозності симптомів, що підлягають лікуванню. При певних показаннях (наприклад, правець) залежно від обставин можуть знадобитися більші дози. Пацієнти літнього віку та пацієнти із порушеннями функції печінки повинні отримувати зменшену дозу препарату (див. «Спеціальні інструкції з дозування»).

На початку лікування ці пацієнти повинні перебувати під регулярним наглядом, щоб за необхідності можна було зменшити дозування та/або подовжити інтервал між прийомами препарату, щоб запобігти передозуванню внаслідок накопичення.

Внутрішньовенну ін'єкцію діазепаму слід здійснювати повільно (приблизно 0,5–1 мл за хвилину), оскільки при надто швидкому введенні може виникнути апное; обладнання для реанімації слід завжди тримати напоготові.

Спеціальні інструкції з дозування

Анестезіологія

Премедикація та введення в наркоз

Премедикація: 10–20 мг (дітям 0,1–0,2 мг на кілограм маси тіла) внутрішньом'язово, за годину до введення в наркоз.

Введення в наркоз: 0,2–0,5 мг на кілограм маси тіла внутрішньовенно.

Базова седация перед лікувальними процедурами, дослідженнями та втручаннями, які впливають на психіку

10–30 мг (дітям 0,1–0,2 мг на кілограм маси тіла) внутрішньовенно.

Найкращий спосіб підібрати дозування для кожного пацієнта індивідуально полягає в тому, що роблять початкову ін'єкцію 5 мг = 1 мл (або дітям 0,1 мг на кілограм маси тіла), а потім повторні дози 2,5 мг (або дітям 0,05 мг на кілограм маси тіла) з інтервалом 30 секунд, поки не зімкнуться повіки.

Гінекологія та акушерська справа

Еклампсія: в разі наявних нападів або їх загрози, коли сульфат магнію протипоказаний або його немає: 10–20 мг внутрішньовенно, подальше введення за необхідності внутрішньовенно або за допомогою постійного краплинного вливання (до 100 мг за 24 години). При нападах, які продовжуються попри введення сульфату магнію, діазепам можна вводити внутрішньовенно в дозі 5–10 мг.

Правець

0,1–0,3 мг на кілограм маси тіла з інтервалами 1–4 години внутрішньовенно або постійне краплинне вливання (3–4 мг на кілограм маси тіла впродовж 24 годин), з огляду на обставини однакові дози також одночасно перорально через зонд.

Епілептичний статус

0,15–0,25 мг на кілограм маси тіла внутрішньовенно, за необхідності повторення через 10–15 хвилин, можливо за допомогою постійного краплинного вливання (максимальна доза: 3 мг на кілограм маси тіла за 24 години).

Стан збудження

Гострі тривожні стани, руховий неспокій, біла гарячка: першого разу 0,1–0,2 мг на кілограм маси тіла внутрішньовенно, повторення з восьмигодинними інтервалами до зникнення гострих симптомів, потім продовження лікування перорально.

Внутрішньовенне введення

Є докази того, що діазепам може адсорбуватися на інфузійних мішках та інфузійних системах із синтетичних матеріалів, особливо тих, що містять ПВХ, тим самим концентрація діазепаму зменшується на 50 % або більше, особливо якщо підготовлений

мішок зберігається 24 години або довше, в умовах теплового навколишнього середовища, в разі використання комплекту довгих трубок або повільної швидкості інфузії. Якщо можливо, слід уникати для введення діазепаму мішків та інфузійних систем із вмістом ПВХ (див. «Інші вказівки»). Під час введення діазепаму слід дотримуватись обережності, змінюючи мішки та інфузійні системи із вмістом ПВХ на інші з другого матеріалу.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Пацієнтів із серйозними порушеннями функції печінки не можна лікувати таблетками діазепаму (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам з невеликими або помірними порушеннями функції печінки потрібно застосовувати найменшу можливу дозу.

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку потрібно застосовувати найменшу можливу дозу. На початку лікування ці пацієнти повинні перебувати під регулярним наглядом, щоб за необхідності можна було зменшити дозування та/або подовжити інтервал між прийомами препарату, щоб запобігти передозуванню внаслідок накопичення (див. «Кінетика особливих груп пацієнтів»). Фармакологічна дія бензодіазепіну виявляється сильнішою у пацієнтів літнього віку, ніж у молодших пацієнтів, навіть при однакових концентраціях бензодіазепіну у плазмі крові. Це можна пояснити змінами взаємодії лікарської речовини і рецепторів, пострецепторних механізмів і функції органів, обумовленими віком.

Діти та підлітки

0,1–0,3 мг на кілограм маси тіла на добу.

Діти.

Бензодіазепіни не слід застосовувати дітям без ретельного уточнення показань; тривалість лікування має бути якомога коротшою.

Новонароджені. Застосувати для цих пацієнтів лише тоді, коли немає альтернативи лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Симптоми

У разі передозування бензодіазепіни часто викликають заціпеніння, атаксію, дизартрію та ністагм. Передозування діазепаму рідко загрожує життю, якщо препарат приймався один, але він може призвести до арефлексії, апное, артеріальної гіпотензії, пригнічення серцево-дихальної діяльності та коми. Коли виникає кома, вона в цілому триває кілька годин, але може бути більш тривалою та циклічною, особливо у пацієнтів літнього віку. У пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів вплив бензодіазепінів на пригнічення дихання є більш серйозним.

Бензодіазепіни посилюють дію інших речовин із седативним впливом на ЦНС, в тому числі алкоголю.

Лікування

Контролювати життєво важливі функції організму пацієнта та залежно від клінічного стану пацієнта вживати доцільні підтримувальні заходи. Зокрема, пацієнтам може знадобитися симптоматичне лікування впливу на серцево-дихальну діяльність та ЦНС.

Слід запобігти подальшому всмоктуванню за допомогою відповідних методів, наприклад очищення організму активованим вугіллям протягом 1–2 годин. Якщо використовується активоване вугілля для пацієнтів із заціпенінням, обов'язково потрібний захист дихальних шляхів. У разі змішаного прийому можна розглянути можливість промивання шлунка, але не як звичайний захід.

Якщо седативний вплив на ЦНС є серйозним, слід думати про застосування флумазенілу, антагоніста бензодіазепінів. Однак прийом повинен здійснюватись під регулярним наглядом. Препарат має короткий період напіввиведення (приблизно 1 година), тому пацієнти, яким призначений флумазеніл, повинні перебувати під наглядом після закінчення дії. При застосуванні флумазенілу у хворих на епілепсію, які лікуються бензодіазепінами, рекомендується обережність. Флумазеніл слід застосовувати з максимальною обережністю

після прийому лікарських засобів, що знижують поріг судомної готовності (наприклад, трициклічних антидепресантів). Для отримання додаткової інформації щодо правильного застосування флумазенілу слід ознайомитися з інформацією про лікарський засіб.

Побічні реакції.

Побічні реакції, про які найчастіше повідомляють: заціпеніння і м'язова слабкість; це зазвичай залежить від дози. Ці прояви виникають переважно на початку терапії та зазвичай зникають при тривалому застосуванні.

Дослідження. При внутрішньовенному введенні підвищується рівень лужної фосфатази в крові, дуже рідко – підвищення трансаміназ, нерегулярний пульс.

З боку нервової системи. Атаксія, дизартрія, невиразна мова, головний біль, тремор, запаморочення, зниження уваги.

У разі застосування терапевтичних доз може траплятися антероградна амнезія, при цьому ризик зростає зі збільшенням дози. Амнезія може супроводжуватися неадекватною поведінкою.

З боку органів зору. Двоїння в очах, розмитість зору.

З боку психіки. Парадоксальні реакції, такі як неспокій, ажитація, дратівливість, дезорієнтація, агресивність, нервозність, ворожість, тривожні стани, марення, гнів, нічні жахи, незвичні сни, галюцинації, психоз, гіперактивність, неадекватна поведінка та інший небажаний вплив на поведінку. У таких випадках прийом препарату слід припинити. Ймовірність виникнення подібних реакцій у дітей та пацієнтів літнього віку вища.

Сплутаність свідомості, психічні та емоційні розлади, депресія, зміни лібідо.

Тривалий прийом (навіть у терапевтичних дозах) може призвести до розвитку фізичної залежності: переривання терапії може призвести до симптомів абстиненції або синдрому відміни препарату (див. «Анамнестичне зловживання алкоголем та лікарськими засобами» та «Залежність»).

Повідомлялося про зловживання бензодіазепінами у споживачів кількох наркотиків (див. розділ «Особливості застосування»/«Залежність»).

З боку кістково-м'язової системи. М'язова слабкість. Повідомлялося про численні випадки падінь і переломів у пацієнтів, які приймали бензодіазепіни. Ризик підвищується при одночасному прийомі седативних засобів (у тому числі алкогольних напоїв), також у пацієнтів літнього віку.

З боку травної системи. Нудота, біль у животі, сухість у роті або посилене слиновиділення (гіперсаливація), діарея, запор та інші шлунково-кишкові розлади.

Гепатобіліарні розлади. Дуже рідко – жовтяниця.

З боку серцево-судинної системи. Артеріальна гіпотензія, пригнічення кровообігу, нерегулярний пульс, серцева недостатність, у тому числі зупинка серця.

З боку сечовидільної системи. Нетримання сечі, затримка сечі.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Висипи.

З боку органів слуху. Запаморочення.

З боку дихальної системи. Пригнічення дихання, в тому числі зупинка дихання.

Загальні порушення та ураження у місці введення. Можливі тромбоз вен, флебіт, подразнення в місці ін'єкції, місцевий набряк або – дещо рідше – судинні зміни, особливо після швидкої внутрішньовенної ін'єкції. Для ін'єкції не можна використовувати дуже малі вени, особливо слід категорично уникати внутрішньоартеріальних ін'єкцій або екстравазатів. Внутрішньом'язова ін'єкція може призводити до місцевих подразнень, у деяких випадках може виникнути еритема в місці ін'єкції. Відносно часто можна спостерігати чутливість до надавлювання.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних

реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі не вище 25 °С.

Після розведення зберігати впродовж 24 годин при температурі не вище 25 °С.

З мікробіологічної точки зору цей препарат слід застосувати негайно, за винятком випадків, коли розведення відбувається в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Лікарський засіб Діазепам-Фармак можна розводити такими розчинами для інфузій: натрію хлорид 0,9 %, глюкоза 5 % або глюкоза 10 %.

Використання ємностей та інфузійних систем, що містять ПВХ, може призвести до зниження концентрації діазепаму (див. «Спеціальні інструкції з дозування»).

Упаковка. По 2 мл в ампулі зі світлозахисного скла; по 5 ампул у блістері; по 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

Дата останнього перегляду. 28.01.2025.