

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диазепам Актавис 5 mg таблетки  
Diazepam Actavis 5 mg tablets

Диазепам Актавис 10 mg таблетки  
Diazepam Actavis 10 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2000041142
Разрешение №	B6/M7M6-53396-7
Одобрение №	12.02.2021

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Диазепам Актавис 5 mg таблетки  
Всяка таблетка съдържа 5 mg диазепам (*diazepam*).

Помощни вещества с известно действие:  
Всяка таблетка съдържа 46 mg лактоза монохидрат и 31,9 mg пшенично нишесте.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Диазепам Актавис 10 mg таблетки  
Всяка таблетка съдържа 10 mg диазепам (*diazepam*).

Помощни вещества с известно действие:  
Всяка таблетка съдържа 80 mg лактоза монохидрат и 48 mg пшенично нишесте.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Диазепам Актавис 5 mg таблетки – бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 6 mm

Диазепам Актавис 10 mg таблетки – бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 7 mm

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

##### Възрастни

- Краткосрочно (2-4 седмици) симптоматично лечение на тежко безпокойство, водещо до нетрудоспособност и стрес, проявяващо се самостоятелно или във връзка с безсъние или кратко психосоматично, органично или психическо заболяване;
- Симптоматично лечение на остра алкохолна абстиненция;
- Лечение на мускулни спазми; като допълнително средство за контролиране на мускулни спазми при тетанус;

2021-01-N002



- Като допълнително средство за лечение на някои форми епилепсия – миоклонус;
- Премедикация.

#### Деца

- Нощни кошмари и сомнамбулизъм;
- Като допълнително средство за контрол на мускулни спазми при тетанус;
- В отделни случаи може да има ефект при контролиране на напрежение и раздразнителност, съпровождащи церебрална спастичност;
- Премедикация.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### Стандартна доза

За постигане на оптимален терапевтичен ефект дозата трябва да се индивидуализира внимателно. Лечението трябва да започне с най-ниската ефективна доза, подходяща за определеното състояние.

#### Продължителност на лечението

Продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-малка. Клиничното състояние на пациента трябва да бъде редовно преценявано с оглед нуждата от продължаване на лечението, особено при пациентите, при които липсва клинична симптоматика. Лечението не трябва да продължава повече от 2-3 месеца, включително периода на прекратяване на приема.

В определени случаи може да се наложи удължаване на срока над максималния период за лечение; ако това е необходимо, то не трябва да се извършва без преценка на състоянието на пациента със специална експертиза.

#### Преустановяване на лечението

Лечението трябва да се преустановява винаги постепенно. При пациентите, които приемат бензодиазепини за продължителен период от време може да е необходим по-дълъг период, през който дозата да се понижава.

Пациентът трябва да бъде информиран за продължителността на лечението, за това, че прилаганата доза трябва да бъде постепенно понижена, както и за възможността от повторна поява на симптомите в периода на прекратяване на лечението.

Когато се прилагат бензодиазепини с продължително действие, вкл. диазепам, е важно да се вземе предвид, че при преминаване към терапия с краткодействащи бензодиазепини е възможно да се развият симптоми на абстиненция, която да се манифестира дори в интервала между приемите, особено ако той е голям.

### **Състояния на тревожност**

#### Възрастни

Обичайната дневна доза е 5 mg; максималната дневна доза до 30 mg, разделена на няколко приема; Безсъние, свързано с тревожност – 5 до 15 mg в часовете преди сън.

При приложение на максимална доза продължителността на лечението не трябва да надхвърля 4 седмици.

Симптоматично лечение на остра алкохолна абстиненция – 5-20 mg, при нужда дозата може да бъде приложена повторно след 2-4 часа.

### **Нощни кошмари и сомнамбулизъм**

Деца – до 5 mg в часовете преди сън.



## **Състояния, съпроводени с мускулен спазъм**

### **Възрастни**

Мускулен спазъм – дневна доза до 15 mg, в няколко приема.

Допълнително средство за контрол на мускулни гърчове при тетанус – до 10 mg/kg телесно тегло дневно през назодуоденална сонда. Дозата трябва да съответства на тежестта на заболяването, като първоначално се препоръчва приложението на интравенозната форма на продукта.

### **Деца**

Контрол на напрежение и раздразнителност при церебрална спастичност – дневна доза до 40 mg, разпределена в отделни приема.

Като допълнително средство за контрол на мускулни гърчове при тетанус – дозата е както при възрастни.

## **Допълнение към лечението при някои форми на епилепсия**

### **Възрастни**

Дневна доза до 60 mg, в няколко приема.

## **Премедикация**

### **Възрастни**

Препоръчителна доза 5 до 20 mg.

### **Деца**

Препоръчителна доза 10 mg.

При деца бензодиазепините не трябва да се прилагат без предварителна внимателна оценка на заболяването и неговата тежест. Продължителността на лечението следва да бъде минимална.

## **Специални популации**

Индивидите в следните групи пациенти, изброени по-долу трябва да се контролират редовно в началото на лечението. Мониторингът по време на лечението е от съществено значение, за да се установи най-ниската ефективна доза и/или честота на приложение с цел предотвратяване на предозиране вследствие на кумулиране, например при деца и юноши, пациенти в старческа възраст и пациенти с увредена чернодробна функция.

### ***Старческа възраст***

Разпределението, елиминирането и клирънса при тази група пациенти са променени, в резултат на което плазменият полуживот е удължен.

Дозата не трябва да надвишава половината от препоръчителната при възрастните. Тези пациенти трябва да бъдат редовно контролирани при започване на лечението, за да се установи възможно най-ниската ефективна доза и/или честота на приложение, с цел предотвратяване на предозиране, вследствие кумулиране.

Начална доза: 2 mg до 2,5 mg веднъж или два пъти дневно. Повишава се постепенно, когато е необходимо и се понася добре.

### ***Увредена чернодробна функция***

Пациентите с увредена чернодробна функция и цироза трябва да приемат понижена доза.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се лекуват с диазепам, поради риск от чернодробна енцефалопатия.

### ***Увредена бъбречна функция***

При бъбречна недостатъчност времето на полуживот на диазепам остава непроменено, поради което не се налага корекция на дозата. Въпреки това е необходимо повишено внимание, когато пациенти с увредена бъбречна функция се лекуват с диазепам.



### Пациенти с наднормено тегло

Различни изследвания са показали, че кинетиката на диазепам е променена при пациентите с наднормено тегло, в сравнение с тези с нормално тегло. Проучване, в което участниците са приемали по 2 mg диазепам за нощ в продължение на 30 дни, показва, че кумулирането на продукта е забавено и времето на полуживот на кумулирания диазепам при лицата с наднормено тегло е удължено в сравнение с тези с нормално тегло (7,8 дни срещу 3,1 дни). Кумулираните количества на активния метаболит дезметилдиазепам също са значително увеличени. Плазменият полуживот на диазепам е удължен до 82 часа при пациентите с наднормено тегло. Променената фармакокинетика в случаите на продължителна употреба на диазепам, при пациентите с наднормено тегло, вероятно се дължи на различния обем на разпределение на продукта. Тези данни показват, че пациентите с наднормено тегло изискват значително по-дълъг период на лечение с диазепам за достигане на максимален терапевтичен ефект, в сравнение с пациентите с нормално тегло. По същата причина терапевтичният ефект, нежеланите лекарствени реакции, включително симптомите на отнемане, могат да се появят по-дълго време след прекратяване на продължително лечение при пациентите с наднормено тегло.

### Педиатрична популация

#### Деца над 6-годишна възраст и юноши

Приложението при деца над 6-годишна възраст и юноши трябва да се извършва само при наложителни медицински показания. При деца полуживотът може да се удължи. Дозата трябва да се понижи и да се адаптира индивидуално.

- Обичайна доза: 0,1-0,3 mg/kg телесно тегло на ден, разделена на два до четири отделни приема. Лечението трябва да започне с възможно най-ниска доза и да се повишава постепенно, ако е необходимо и се понася добре.

Диазепам не се препоръчва за употреба при деца под 6-годишна възраст поради възможни затруднения при преглъщане. За по-малки деца има по-подходящи лекарствени форми.

### Начин на приложение

Перорално приложение

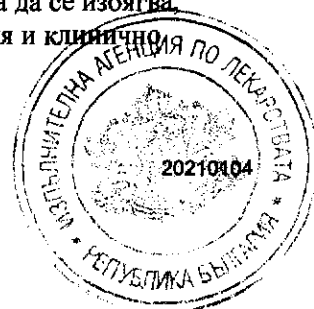
#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към диазепам, други бензодиазепини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Тежка чернодробна недостатъчност;
- Остра и тежка респираторна депресия;
- Сънна апнея;
- Миастения гравис;
- Хронична психоза;
- Фобия и маниакални състояния;
- Като самостоятелно лечение на депресия или тревожност, свързана с депресия, поради възможност за поява на суицидни намерения. Бензодиазепините не се препоръчват за първично лечение на психични заболявания;
- Зависимости, включително алкохолна (с изключение остри реакции на абстиненция).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Едновременна употреба на алкохол/ЦНС депресанти

Едновременната употреба на диазепам с алкохол и/или ЦНС депресанти трябва да се избягва поради риск от засилване на клиничните ефекти, които включват тежка седация и клинично значими респираторна и/или сърдечно-съдова депресия (вж. точка 4.5).



### Риск при съпътстваща употреба на опиоиди

Едновременната употреба на диазепам и опиоиди може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове едновременното предписване на седативи като бензодиазепини или подобни на тях лекарства заедно с опиоиди трябва да бъде запазено за пациенти, при които няма алтернативни възможности за лечение. Ако се вземе решение за предписване на диазепам едновременно с опиоиди, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка.

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седиране. Във връзка с това, се препоръчва настоятелно да се информират пациентите и грижещите се за тях (когато е приложимо), за да бъдат запознати с тези симптоми (вж. точка 4.5).

### Медицинска анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотични вещества (лекарства)

Диазепам трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотични вещества (лекарства)

### Толеранс

След многократна употреба в продължение на няколко седмици може да се развие известна загуба на ефикасност към хипнотичните ефекти на бензодиазепините.

### Зависимост

Лечението с диазепам и бензодиазепин-подобни лекарства може да доведе до развитието на психическа и физическа зависимост. Рискът се повишава с повишаване на дозата и продължителността на лечението; той е по-висок при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства или при пациенти със значими разстройства на личността. Редовното наблюдаване на тези пациенти е от съществено значение, при тях трябва да се избягва рутинно повторно изписване и лечението трябва да се преустановява постепенно.

### Симптоми на отнемане

След възникване на физическа зависимост внезапното прекратяване на лечението с диазепам може да бъде съпроводено с явления на абстиненция, проявяваща се с главоболие, мускулни болки, силно проявена тревожност, напрежение, безпокойство, обърканост и раздразнителност. В тежките случаи се развива дереализация, деперсонализация, хиперакузис, скованост и изтръпване на крайниците, повишена чувствителност към светлина, шум и допир, халюцинации или епилептични припадъци.

*Ребаунд на инсомния и тревожност:* преходен синдром, при който симптомите, довели до започване на лечение с диазепам се проявяват в по-силна форма при прекратяване на лечението. Това може да бъде съпроводено от други реакции, включително промени в настроението, тревожност и безпокойство. Препоръчва се постепенно преустановяване на лечението, тъй като рискът от феномен на отнемане/ребаунд феномен е по-висок след рязко прекратяване на лечението.

Внезапното прекъсване на лечението с диазепам при пациенти с епилепсия или при пациенти с анамнеза за припадъци може да доведе до появата на гърчове или епилептичен статус. Гърчове могат да се наблюдават и след внезапно спиране на лечението при лица, злоупотребяващи с алкохол или наркотични вещества.

Прекратяването на терапията трябва да се извършва постепенно, за да се сведе до минимум рискът от развитие на симптоми на отнемане.

### Продължителност на лечението

Продължителността на лечението трябва да е възможно най-кратка (вж. точка 4.2) в зависимост от индикациите. Състоянието на пациентите трябва да се проследи след период от ~~около 4 седмици и~~



да се прецени необходимостта от продължаване на лечението, особено ако при пациента отсъства клинична симптоматика. Най-общо лечението не трябва да бъде по-продължително от 8-12 седмици, вкл. и постепенното прекратяване. Удължаването на този период не трябва да се извършва без преоценка на ситуацията.

Полезно е в началото на лечението пациентът да се информира, че терапията ще бъде с ограничена продължителност и да му се обясни точно как дозировката ще се понижава постепенно. Освен това е важно пациентът да знае за възможността от поява на ребаунд феномен (рецидив), така ще се намали до минимум притеснението какви симптоми се появяват при прекратяване на лечението с лекарствения продукт. Има индикации, че при бензодиазепини с кратка продължителност на действие, феномен на отнемане може да се прояви в рамките на терапевтичния дозов интервал, особено когато дозата е висока.

Когато се използват бензодиазепини с продължително действие е важно да се предупреждава, че при преминаване на лечение с бензодиазепин с кратка продължителност на действие могат да се наблюдават симптоми на отнемане.

#### Амнезия

Бензодиазепините могат да провокират антероградна амнезия. Антероградна амнезия може да се развие и при прилагане на терапевтични дози, въпреки, че това се наблюдава на практика при високи дози. Това състояние обикновено се развива няколко часа след приема на лекарството и за да се намали рискът на пациентите трябва да се осигури 7-8 часа непрекъснат сън (вж. също точка 4.8). Клиничните прояви на анамнеза могат да бъдат свързани и с неадекватно поведение.

#### Психични и парадоксални реакции

При приложение на диазепам и други бензодиазепини е възможно да се развият парадоксални реакции като безпокойство, възбуда, раздразнителност, агресивност, дезориентираност, гняв, кошмари, халюцинации, психози, неадекватно поведение и други нежелани поведенчески реакции. В подобни случаи лечението с продукта трябва да се преустанови. Подобни реакции се развиват по-често при деца и пациенти в старческа възраст и лечението трябва да се прекрати.

#### Специфични групи пациенти

На пациенти в старческа възраст и изтощени пациенти трябва да се прилага по-ниска доза (вж. точка 4.2). Поради миорелаксиращ ефект съществува риск от падане и следователно от бедрени фрактури при пациенти в старческа възраст.

При пациенти с хронична респираторна недостатъчност се препоръчват по-ниски дози, поради риск от респираторна депресия.

Бензодиазепините не са показани за лечение на пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, тъй като те могат да ускорят развитието на енцефалопатия. При пациенти с хронично чернодробно заболяване може да се наложи понижаване на дозата.

При лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се съблюдават обичайните предпазни мерки. При бъбречна недостатъчност, времето на полуживот на диазепам не се променят клинично значимо и корекция на дозата обикновено не е необходима.

Бензодиазепините не се препоръчват за първично лечение на психични заболявания.

Бензодиазепините не трябва да се използват самостоятелно за лечение на депресия или тревожност, свързана с депресия (при такива пациенти може да се усилят суицидалните мисли и поведение).



При загуба на близък бензодиазепините могат да потиснат психологичната адаптация.

Лицата, със суицидни мисли и поведение не трябва да имат достъп до големи количества от лекарството и други бензодиазепин-подобни продукти поради риск от предозиране. Това се отнася и за пациентите с анамnestични данни за злоупотреба с алкохол и наркотици.

#### *Педиатрична популация*

Бензодиазепините не трябва да се прилагат на деца без да се направи внимателна преценка на необходимостта от това; продължителността на лечението трябва да бъдат сведена до минимум. Безопасността и ефективността на диазепам при педиатрични пациенти на възраст под 6 месеца не са установени.

#### Помощни вещества

##### *Лактоза*

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

##### *Пшенично нишесте*

Пшеничното нишесте в този лекарствен продукт съдържа съвсем малки количества глютен (счита се че не съдържа глютен) и е много малко вероятно да предизвика проблеми при пациенти с цьолиакия. Една таблетка от 5 mg съдържа не повече от 3,19 микрограма глютен; таблетката от 10 mg съдържа не повече от 4,8 микрограма глютен. Пациенти с алергия към пшеница (различна от цьолиакия) не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### **Фармакодинамични взаимодействия**

Трябва внимателно да се обмисли едновременната употреба на диазепам с други централно действащи средства и да се обърне внимание на фармакологията на използваните средства, по-специално на съединения, които могат да потенцират, или да бъдат потенцирани от действието на диазепам, като невролептици, анксиолитици/седативи, хипнотици, антидепресанти, антиконвулсанти, седиращи антихистамини, антипсихотици, анестетици за обща анестезия и наркотични аналгетици. Това едновременно използване може да усилва седативните ефекти и да причини депресия на дихателната и сърдечно-съдовата функции. Едновременната употреба на наркотични аналгетици може да промотира психична зависимост, поради повишаване на еуфоричните ефекти.

##### Едновременна употреба не се препоръчва

##### *Алкохол*

По време на лечение с диазепам не трябва да се употребява алкохол, поради адитивно потискане на ЦНС и повишена седация (вж. точка 4.4).

##### *Фенобарбитал*

Механизъм: адитивно потискане на ЦНС

Ефект: повишава се рискът от усилване на седацията и дихателна депресия.

##### *Клозатин*

Механизъм: фармакодинамичен синергизъм

Ефект: тежка хипотензия, респираторна депресия, загуба на съзнание и потенциално фатален респираторен и/или сърдечен арест. Поради това едновременната употреба не се препоръчва и трябва да се избягва.



## Специално внимание при едновременна употреба

### Опиоиди

Едновременната употреба на седативни лекарства като бензодиазепини или сродни лекарства заедно с опиоиди увеличава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивно потискане на ЦНС. Дозировката и продължителността на съпътстващата употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).

### *Теофилин*

Механизъм: предполагаем механизъм е конкуритивно свързване на теофилин с аденозиновите рецептори в мозъка

Ефект: антагонизира фармакодинамичните ефекти на диазепам, например намалява седацията и психомоторните ефекти.

### *Мускулни релаксанти (суксаметонийум, тубокурарин)*

Механизъм: възможен фармакодинамичен антагонизъм

Ефект: модифициран интензитет на нервно-мускулния блок

### **Фармакокинетични взаимодействия**

Диазепам се метаболизира предимно до фармакологично активните метаболити N-дезметилдiazepam, темазепам и оксазепам. Оксидативния метаболизъм на диазепам се медира от CYP3A4 и CYP2C19 изоензимите. Оксазепам и темазепам допълнително се конюгира с глюкуронова киселина. Инхибиторите на CYP3A4 и/или CYP2C19 могат да повишат концентрациите на диазепам, докато ензимните индуктори, като рифампицин, жълт кантарион и някои антиепилептици могат значително да намалят плазмените концентрации на диазепам.

## Едновременна употреба не се препоръчва

### Индуктори

#### *Рифампицин (рифампицин)*

Механизъм: Рифампицин е мощен индуктор на CYP3A4 и съществено увеличава чернодробния метаболизъм и клирънс на диазепам. В проучване със здрави индивиди, където рифампицин е прилаган по 600 mg или 1,2 g дневно в продължение на 7 дни клирънсът на диазепам се увеличава с около четири пъти. Едновременното приложение с рифампицин води до значително намаляване на концентрацията на диазепам.

Ефект: понижен ефект на диазепам. Едновременното приложение на рифампицин и диазепам трябва да се избягва.

#### *Карбамазепин*

Механизъм: карбамазепин е известен индуктор на CYP3A4 и увеличава чернодробния метаболизъм на диазепам. Това може да доведе до три пъти по-висок плазмен клирънс и по-кратък полуживот на диазепам.

Ефект: намален ефект на диазепам.

#### *Фенитоин*

Механизъм - ефект върху диазепам: фенитоин е известен индуктор на CYP3A4 и увеличава чернодробния метаболизъм на диазепам.

Механизъм - ефект върху фенитоин: метаболизмът на фенитоин може да се увеличава или намалява, или остава непроменен вследствие на диазепам по непредсказуем начин.

Ефект върху диазепам: намален ефект на диазепам.





Ефект върху фенитоин: увеличена или намалена плазмена концентрация на фенитоин.  
Концентрациите на фенитоин трябва да се наблюдават по-внимателно, когато диазепам се добавя или се преустановява лечението с него.

#### Фенобарбитал

Механизъм: фенобарбитал е известен индуктор на CYP3A4 и увеличава чернодробния метаболизъм на диазепам.

Ефект: намален ефект на диазепам.

#### Инхибитори

*Антивирусни средства (атазанавир, ритонавир, делавирдин, ефавирени, индинавир, нелфинавир, саквинавир)*

Механизъм: антивирусните агенти могат да инхибират CYP3A4 метаболитния път за диазепам.

Ефект: повишен риск от седирание и респираторна депресия. Следователно, едновременната употреба трябва да се избягва.

*Азоли (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол)*

Механизъм: повишава се плазмената концентрация на бензодиазепините, поради инхибиране на CYP3A4 и/или CYP2C19 метаболитния път.

*Флуконазол* : След еднократно перорално приложение на диазепам в доза от 5 mg едновременно с флуконазол 400 mg на първия ден и 200 mg на втория ден води до увеличаване на AUC на диазепам с 2,5 пъти и удължава полуживота му от 31 часа до 73 часа.

*Вориконазол* : В проучване със здрави индивиди е установено, че при прилагането на диазепам в еднократна доза от 5 mg, едновременно с вориконазол 400 mg два пъти дневно на първия ден и 200 mg два пъти дневно на втория ден AUC на диазепам се увеличава 2,2 пъти и полуживотът му се удължава от 31 часа до 61 часа.

Ефект: повишен риск от нежелани ефекти и токсичност от бензодиазепините. Едновременната употреба трябва да се избягва или дозата на диазепам да се понижава.

#### Флувоксамин

Механизъм: флувоксамин инхибира CYP3A4 и CYP2C19, което води до инхибиране на оксидативния метаболизъм на диазепам. Едновременното приложение с флувоксамин води до повишен полуживот и приблизително 190% увеличени плазмени концентрации (AUC) на диазепам.

Ефект: сънливост, намаляване на психомоторните функции и паметта. За предпочитане е да се използват бензодиазепини, които се метаболизират чрез неоксидативни пътища.

#### Специално внимание при едновременна употреба

#### Индуктори

##### *Кортикостероиди*

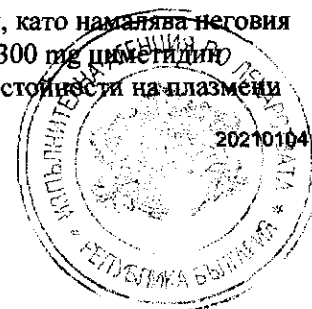
Механизъм: хроничната употреба на кортикостероиди може да доведе до повишен метаболизъм на диазепам чрез индукция на цитохром P450 изоензим CYP3A4, или на ензимите, отговорни за глюкуронирането.

Ефект: намалени ефекти на диазепам.

#### Инхибитори

##### *Циметидин*

Механизъм: циметидин инхибира чернодробния метаболизъм на диазепам, като намалява неговия клирънс и удължава полуживота му. В едно проучване, когато се прилага 300 mg циметидин четири пъти дневно в продължение на 2 седмици е установено, че общите стойности на плазмени



концентрации на диазепам и неговия активен метаболит, дезметилдиазепам се увеличават с 57%, а времето за реакция и други моторни и интелектуални тестове остават незасегнати. Ефекти: повишено действие на диазепам и повишен риск от сънливост. Може да е необходимо понижаване на дозата на диазепам.

#### *Омепразол*

Механизъм: Омепразол инхибира CYP2C19 метаболитния път на диазепам. Омепразол удължава времето на полуживот на диазепам и повишава плазмените концентрации (AUC) на диазепам с приблизително между 30% - 120%. Ефектът се наблюдава при CYP2C19 екстензивните метаболитизатори, но не и при бавните метаболитизатори, с нисък клирънс на диазепам. Ефекти: Повишено действие на диазепам. Може да е необходимо понижаване на дозата на диазепам.

#### *Езомепразол*

Механизъм: Езомепразол инхибира CYP2C19 метаболитния път на диазепам. Едновременното приложение с езомепразол води до удължен полуживот и увеличаване на плазмените концентрации (AUC) на диазепам с приблизително 80%. Ефект: повишен ефект на диазепам. Може да е необходимо понижаване на дозата на диазепам.

#### *Изониазид*

Механизъм: изониазид инхибира CYP2C19 и CYP3A4 метаболитния път на диазепам. Едновременното приложение с 90 mg изониазид два пъти дневно в продължение на 3 дни води до удължаване на елиминационния полуживот на диазепам и 35% повишаване на плазмената концентрация (AUC) на диазепам. Ефект: повишен ефект на диазепам.

#### *Итраконазол*

Механизъм: повишаване на плазмената концентрация на диазепам поради инхибиране на CYP3A4 метаболитния път. При изследване на здрави индивиди и приложение на 200 mg итраконазол дневно в продължение на 4 дни AUC на диазепам се увеличава с около 15% след приемане на еднократна перорална доза от 5 mg диазепам, но не са наблюдавани клинично значими взаимодействия както показват проведените психомоторни тестове. Ефект: възможен повишен ефект на диазепам.

#### *Флуоксетин*

Механизъм: Флуоксетин инхибира метаболизма на диазепам чрез CYP2C19 и други пътища, което води до повишаване на плазмените концентрации и намаляване на клирънса на диазепам. Ефект: повишен ефект на диазепам. Едновременната употреба трябва да се наблюдава внимателно.

#### *Дисулфирам*

Механизъм: намален метаболизъм на диазепам, което води до удължен полуживот и повишени плазмени концентрации на диазепам. Елиминирането на N-дезметил-метаболити на диазепам се забавя, което може да доведе до значителни седативни ефекти. Ефект: повишен риск от ЦНС инхибиране, като седация.

#### *Перорални контрацептиви*

Механизъм - ефект върху диазепам: инхибиране на оксидативния метаболизъм на диазепам.

Механизъм - ефект върху оралните контрацептиви: Известно е, че едновременното приложение на диазепам и комбинирани перорални контрацептиви причинява пробивно кървене. Механизмът на тази реакция е неизвестен.

Ефект върху диазепам: повишен ефект на диазепам.

Ефект върху пероралните контрацептиви: пробивно кървене, но няма съобщения за загуба на ефективност.



#### Сок от грейпфрут

Механизъм: сок от грейпфрут се счита за инхибитор на CYP3A4 и повишава плазмената концентрация на диазепам.  $C_{max}$  се увеличава с 1,5 пъти и AUC с 3,2 пъти.

Ефект: възможен повишен ефект на диазепам.

#### Други

##### Цизаприд

Механизъм: Ускорена абсорбция на диазепам.

Ефект: Временно увеличение на седативните ефекти на перорално приложения диазепам.

##### Леводопа

Механизъм: неизвестен

Ефект: В малък брой от единичните съобщения едновременната употреба с диазепам води до редуцирани ефекти на леводопа.

##### Валпроева киселина

Механизъм: Валпроат измества диазепам от неговите места за свързване с плазмените протеини и инхибира метаболизма му.

Ефект: повишени плазмени концентрации на диазепам.

##### Кетамин

Механизъм: Поради подобни оксидативни процеси, диазепам конкурентно инхибира метаболизма на кетамин. Премедикацията с диазепам води до удължен полуживот на кетамин с повишен ефект, като резултат.

Ефект: Повишена седация .

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени във фертилна възраст

Ако продуктът се предписва на жени във фертилна възраст, те трябва да бъдат предупредени, че се налага консултация с лекар за евентуално прекратяване на лечението, ако възнамеряват да забременеят или имат съмнение за развитие на бременност.

#### Бременност

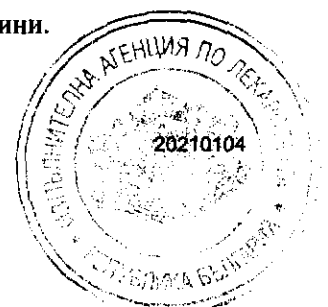
Данните за употреба на диазепам при бременни жени са ограничени.

Ако се налага прилагането на диазепам по медицински показания през последния триместър от бременността или във високи дози около термина за раждане, при новородените могат да се очакват ефекти, като хипотермия, хипотония („floppy infant syndrome”), нарушен сърдечен ритъм, нарушения на рефлексите за сучене и умерено потискане на дишането поради фармакологичните ефекти на лекарственото вещество. Това се дължи на недостатъчно развитата ензимна система на новороденото за разграждането на диазепам (особено при недоносени).

Освен това, новородените от майки, приемали продължително бензодиазепини през последните месеци на бременността, могат да развият физическа зависимост и могат да станат рискови по отношение развитието на симптоми на отнемане в постнаталния период.

Експериментални проучвания върху животни показват данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Диазепам трябва да се използва при бременни жени само по наложителни причини.



#### Кърмене

Диазепам се екскретира в кърмата и не трябва да се прилага по време на кърмене.

#### Фертилитет

Проучвания върху животни показват намален брой бременности и намален брой преживели поколения при плъхове след прилагане на високи дози. Няма данни при хора.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Диазепам, както и другите лекарства от този клас, оказват значително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Седирането, тремора, амнезията, умората и увредената способност за концентрация, както и променената мускулна функция могат допълнително да потиснат способността на пациентите да извършват определени действия. Ефектът се наблюдава непосредствено след началото на лечението и може да продължи няколко дни след прекъсването му поради дългия полуживот на диазепам.

При недостатъчна продължителност на съня вероятността от подобни увреждания може да нарасне.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Сънливост, притъпени емоции, намалено внимание, обърканост, умора, главоболие, замаяност, мускулна слабост, атаксия или двойно виждане предимно се появяват в началото на лечението, но обикновено отзвучават при многократно приложение. Сред пациентите в старческа възраст може да има състояние на обърканост при прилагане на високи дози. При пациенти в старческа възраст използващи бензодиазепини съществува повишен риск от падане и свързани с него фрактури. Наблюдавани са повишена саливация и бронхиална секреция предимно при деца.

#### Амнезия

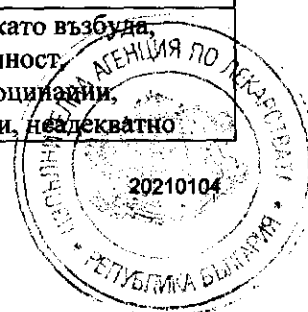
Антероградна амнезия може да се наблюдава при прием на терапевтични дози, като рискът се увеличава при по-високи дози. Ефектите на амнезия могат да бъдат свързани с неадекватно поведение (вж. точка 4.4).

#### Зависимост

Хронична употреба (дори в терапевтични дози) може да доведе до развитие на физическа и психическа зависимост: преустановяване на лечението може да доведе до симптоми на отнемане или до ребаунд феномен (вж. точка 4.4). Наблюдавана е злоупотреба с бензодиазепини.

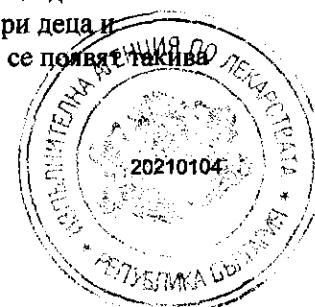
Честота на нежеланите лекарствени реакции е следната: много често ( $\geq 1/10$ ); често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечесто ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органи класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкопения
Нарушения на имунната система	Много редки	Анафилаксия
Психични нарушения	Чести	Конфузия
	Редки	Психични и парадоксални реакции като възбуда, безпокойство, тревога, раздразнителност, агресивност, налудности, гняв, халюцинации, психози, загуба на паметта, кошмари, неадекватно



		поведение и други нежелани поведенчески ефекти. <sup>a</sup> Притъпени емоции, намалено внимание и депресия. <sup>b</sup>
Нарушения на нервната система	Много чести	Съяливост
	Чести	Атаксия, нарушена двигателна способност, тремор
	Нечести	Антероградна амнезия <sup>c</sup> Затруднено концентриране, нарушено равновесие, замаяност, главоболие, забавен говор
	Редки	Загуба на съзнание, безсъние, дизартрия
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Обратими зрителни нарушения: замъглено виждане, диплопия, нистагъм
Сърдечни нарушения	Редки	Брадикардия, сърдечна недостатъчност, вкл. сърдечен арест
Съдови нарушения	Редки	Хипотония, синкоп
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Респираторна депресия
	Редки	Респираторен арест, повишена бронхиална секреция
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Стомашно-чревни нарушения (гадене, повръщане, констипация, диария), повишена слюнна секреция
	Редки	Сухота в устата, повишен апетит
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Жълтеница, променени чернодробни показатели (повишени ALT, AST, алкална фосфатаза).
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алергични кожни реакции (сърбеж, еритема, обрив).
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Миастения
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Ретенция на урина, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Редки	Гинекомастия, импотентност, повишено или намалено либидо
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, симптоми на абстиненция (тревожност, паника, сърцебиене, изпотяване, тремор, стомашно-чревни разстройства, раздразнителност, агресивност, нарушени възприятия, мускулни спазми, общо неразположение, загуба на апетит, параноидна психоза, делир и епилептични пристъпи). <sup>d</sup>
Изследвания	Много редки	Повишаване на трансaminaзите

<sup>a</sup> Известно е, че се появяват при използване на бензодиазепини или бензодиазепин-подобни средства. Тези реакции могат да бъдат много тежки. По-вероятно е да се появят при деца и пациенти в старческа възраст. Употребата на диазепам трябва да се прекрати, ако се появят такива симптоми (вж. точка 4.4).



<sup>b</sup> По време на употреба на бензодиазепини може да се прояви депресия, съществуваща преди.

<sup>c</sup> Може да се наблюдава, когато се използват терапевтични дози, като рискът се увеличава при високи дози. Ефектите на амнезия могат да бъдат свързани с неадекватно поведение (вж. точка 4.4).

<sup>d</sup> Вероятността на възникване и степента на тежест на симптомите на отнемане зависят от продължителността на лечението, дозата и степента на зависимост.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

### **4.9. Предозиране**

#### Симптоми

Предозирането с бензодиазепини обикновено се проявява с депресия на централната нервна система - от сънливост до кома. В леките форми се проявява със сънливост, психично разстройство и летаргия. При по-тежките форми се появява атаксия, хипотония, потискане на дишането, брадикардия, кома (рядко) и смърт (много рядко).

При едновременно приемане с централно-действащи лекарства, както и с алкохол, вероятността ефектите на предозиране да са по-изразени нараства, като при липса на поддържащи мерки това може да се окаже фатално.

#### Лечение

При овладяване на предозиране винаги трябва да се има предвид, че може да са използвани много и различни лекарства. След предозиране с перорални бензодиазепини трябва да се предизвика повръщане (до 1 час след приема), ако пациентът е в съзнание, а ако е в безсъзнание – да се извърши стомашен лаваж с протекция на въздушните пътища. Ако изпразването на стомаха няма очаквания благоприятен ефект, за намаляване на абсорбцията следва да се приложи активен въглен. Ефектът от провеждането на диализа не е известен. Лечението се провежда в интензивно отделение, като специално внимание трябва да се обърне на дихателната и сърдечна функции. Специфичен венозно прилаган антидот при спешни ситуации е Anexate (flumazenil). Пациентите, при които се налага подобна интервенция, трябва да бъдат под постоянно наблюдение в болница. Особено внимание изисква прилагането на Anexate при пациенти с епилепсия, лекувани с бензодиазепини.

При поява на възбуда не трябва да се прилагат барбитурати.

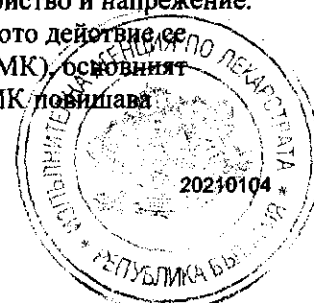
## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Анксиолитици, бензодиазепинови производни, АТС код N05BA01

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Диазепам е дългодействащ бензодиазепин с антиконвулсивно, анксиолитично, седативно и мускуло-релаксиращо действие. Потиска симптомите на тревожност, безпокойство и напрежение. Той се свързва специфично с бензодиазепиновите рецептори в мозъка. Неговото действие се медира чрез повишаване активността на гамааминомаслената киселина (ГАМК), основният инхибиращ невротрансмитер в мозъка. Активирането на рецепторите от ГАМК повишава



вътрешната проводимост на хлорните йони, което води до хиперполяризация и потискане на невроните.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Резорбция

Диазепам се резорбира бързо и пълно от стомашно-чревния тракт, системната бионаличност е почти 100%, но показва значима интериндивидуална вариабилност. След перорално приложение максимални плазмени концентрации се достигат след 30-60 минути.

### Разпределение

Диазепам и неговите метаболити се свързват екстензивно с плазмените протеини (96-98%). Метаболитите му са мастно-разтворими и тъканната им пенетрация е висока. Диазепам и метаболитите му преминават през плацентарната и кръвно-мозъчната бариери, като се откриват в кърмата в концентрации, представляващи приблизително 1/10 от тази в плазмата на майката.

### Биотрансформация

Диазепам се метаболизира главно в черния дроб чрез хидроксилиране и глюкурониране до фармакологично активни метаболити като N-дезметилдiazепам, темазепам и оксазепам. Времето на полуживот на фармакологично активния N-дезметилдiazепам е 2-4 дни.

### Елиминиране

Плазменият профил концентрация-време на diaзепам след интравенозно приложение е двуфазен, с бърза и екстензивна начална фаза на разпределение, последвана от удължена терминална фаза на елиминиране (време на полуживот до 48 часа). Елиминационният полуживот на активния метаболит N-дезметилдiazепам е до 100 часа. Диазепам и неговите метаболити се елиминират основно с урината, предимно в свързана форма и около 10% се отделят с фекалиите. Клирънсът е 20-30 ml/min.

Многократното дозиране води до кумулиране на лекарството и неговите метаболити. Последните изискват две седмици за постигане на състояние на устойчиво равновесие, като концентрациите им могат да надвишат тези на основното лекарство.

### Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Елиминационният му полуживот при възрастни е 20-50 часа, при пациентите в старческа възраст е 70-100 часа, при недоносени – 40-110 часа, при новородените-приблизително 30 часа, при деца до 1 година е около 10 часа и при деца над 1 година е около 20 часа. Полуживотът на diaзепам може да е удължен при пациенти с чернодробно заболяване. При бъбречна недостатъчност времето на полуживот на diaзепам остава непроменено.

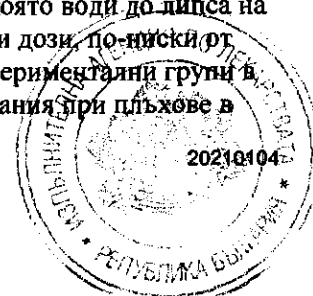
Няма определена връзка между плазмените концентрации на лекарственото вещество и клиничния ефект.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

По данни на International Agency for Research on Cancer diaзепам не притежава канцерогенна активност по отношение на рака на гърдата.

Пероралната LD<sub>50</sub> за diaзепам е 720 mg/kg при мишки и 1 240 mg/kg при плъхове.

Проведени са изследвания за ефектите върху репродукцията при плъхове, третирани перорално с дози 1, 10, 80 и 100 mg/kg, приложени за период от 60 до 228 дни преди оплождането. При 100 mg/kg се наблюдава намаляване на броя забременявания и оцеляване на потомството у тези плъхове. Тези ефекти се отнасят до продължителната седативна активност, която води до липса на интерес и намаляване на кърменето. Оцеляването на новородени плъхове при дози, по-ниски от 100 mg/kg е в нормални граници. Няколко новородени, в контролните и експериментални групи в тези изследвания показват скелетни и други дефекти. По-нататъшни изследвания при плъхове в



дозы до и включващи 80 mg/kg/дневно не показват тератогенни ефекти в потомството. При зайци са прилагани дози от 1, 2, 5 и 8 mg/kg от 6 ден до 18 ден от бременността. Не са наблюдавани нежелани ефекти по отношение на репродукцията, както и тератогенно действие.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Пшенично нишесте  
Повидон  
Стеаринова киселина  
Талк  
Колоиден, безводен силициев диоксид

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3. Срок на годност**

3 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Диазепам Актавис 5 mg таблетки - по 20 таблетки в блистер от PVC/Al фолио, по 1 блистер в кутия

Диазепам Актавис 10 mg таблетки - по 20 таблетки в блистер от PVC/Al фолио, по 1 блистер в кутия

### **6.6. Специални предпазни мерки при работа**

Неизползвания продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фарма ЕАД  
ул. „Люба Величкова“ № 9  
1407 София, България

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Диазепам Актавис 5 mg таблетки – рег. № 20000441  
Диазепам Актавис 10 mg таблетки – рег. № 20000442

2021-01-N002

16





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

Дата на първо разрешаване: 01.08.1972 г.

Дата на последно подновяване: 12.11.2010 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

05.01.2021

