

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Diazepam Sopharma 5 mg/ml solution for injection  
Диазепам Софарма 5 mg/ml инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, бледожълт до жълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Възрастни

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

Дозата е 10-20 mg (0,1-0,2 mg/kg тегло) интрамускулно или интравенозно 10-30 минути преди процедурата или операцията.

#### Педиатрична популация

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20030777
Разрешение №	64925-14-03-2024
BG/MA/MP	/
Одобрение №	/



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

#### Новородени

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

#### Пациенти над 65-годишна възраст

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

#### Пациенти с чернодробни и/или бъбречни нарушения

Препоръчва се намаляване на дозировката при тези пациенти.

#### Начин на приложение

Прилага се бавно интравенозно, интрамускулно или като интравенозна инфузия, като дозата е строго индивидуална и зависи от терапевтичния отговор, възрастта и теглото на пациента. С оглед намаляване появата на нежелани реакции при лечението с лекарствения продукт интравенозното му въвеждане трябва да става много бавно (1 ml от разтвора за 1 минута). Лечението трябва да се провежда с най-ниската възможна доза под непрекъснат медицински контрол.

След въвеждане на цялото количество от лекарството е желателно пациентът да остане в легнало положение за около 1 час.

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

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

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

#### **4.3 Противопоказания**

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

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

- С особено внимание трябва да се прилага при пациенти в напреднала възраст, особено при такива с органични мозъчни увреждания и с нарушена дихателна или чернодробна функция. При необходимост от лечение при тях може да се наложи намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

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

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



- При продължително приложение диазепам, както и другите бензодиазепини, може да предизвика лекарствена зависимост. Рискът от нейното развитие е по-висок при продължително лечение и/или при прилагане на високи дози, а също и при пациенти, злоупотребяващи с алкохол или наркотици. При рязко спиране на лечението при такива пациенти е възможна поява на синдром на отнемане, подобен на този, предизвикан от барбитурати и алкохол (гърчове, тремор, коремни и мускулни крампи, повръщане и изпотяване, силна възбуда, безпокойство, раздразнителност). С оглед избягване на появата на лекарствена зависимост към диазепам, лечението с него трябва да бъде краткотрайно и във възможно най-ниски дози.
- Риск при съпътстващо приложение на опиоиди:  
Съпътстващото приложение на диазепам и опиоиди може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове, към съпътстващо предписване на бензодиазепини и опиоиди трябва да се пристъпи само при пациенти, за които не са възможни алтернативни възможности за лечение.  
Ако се вземе решение да се предписват бензодиазепини едновременно с опиоиди, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка.  
Във връзка с това е силно препоръчително пациентите и полагащите грижи за тях (където е приложимо) да бъдат информирани и проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седация (вж. точка 4.5).
- При венозно въвеждане, за да се намали възможността от венозна тромбоза, флебит, локално дразнене или поява на оток, разтворът трябва да се инжектира бавно (всеки 5 mg за около 1 мин) и да не се използват малки вени.
- Лекарственият продукт съдържа като помощно вещество етанол (22,14 об.%), т.е. до 1,8 g на доза (10 mg).  
Наличието му в лекарствения продукт, макар и в малки количества, може да представлява риск за пациенти, страдащи от алкохолизъм, при бременни и кърмачки, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробни заболявания или епилепсия.
- Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол 157 mg на доза (10 mg), поради което е противопоказано приложението му при новородени. Може да предизвика токсични и анафилактоидни реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.
- Бензоената киселина и натриевият бензоат, влизащи в състава на продукта, могат да повишат риска от поява на жълтеница при новородени.
- Лекарственият продукт съдържа като помощно вещество пропиленгликол, който може да предизвика симптоми, наподобяващи такива при употребата на алкохол.

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

##### С алкохол

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

##### С лекарства, потискащи централната нервна система (ЦНС-депресанти)

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

Действието на диазепам се усилва от MAO-инхибитори.

##### С опиоиди

Едновременната употреба на бензодиазепини и опиоиди увеличава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт, поради адитивния ефект на депресията на ЦНС. Дозировката и продължителността на съпътстващата употреба трябва да бъдат оптимизирани (вж. точка 4.4).

##### С инхибитори или индуктори на лекарства-метаболизиращи ензими



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

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

Диазепам може да окаже влияние върху метаболизма на фенитоин, в резултат на което плазмените му концентрации могат да бъдат повишени, понижени или да останат без промяна. Метаболизмът на диазепам може да бъде ускорен от теофилин и тютюнопушене.

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

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

##### Бременност

Диазепам преминава през плацентарната бариера и се екскретира в майчината кърма. Няма достатъчно клинични данни за неговата безопасност по време на бременност.

Не трябва да се прилага в първия триместър на бременността поради риск от поява на малформации, и в третия триместър поради риск от хипотермия, хипотония и респираторен дистрес-синдром при новороденото.

##### Кърмене

Не се препоръчва употребата на диазепам при кърмещи жени поради възможната му екскреция с кърмата.

При необходимост от лечение на майката кърменето трябва да се преустанови.

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

Показанията, при които се прилага диазепам, изключват шофиране и работа с машини.

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

Нежеланите лекарствени реакции при приложение на диазепам обикновено са леки и нечести. Най-често докладваните нежелани реакции, свързани с употребата на бензодиазепини, са умора, сънливост и слабост в мускулите. Те обикновено са свързани с дозата и може да продължат до следващия ден.

Нежелани лекарствени реакции, подредени по MedDRA-база данни на системно-органични класове:

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Много рядко – тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза.

##### Нарушения на имунната система

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, са рядкост.

##### Нарушения на ендокринната система

Менструални нарушения, аменорея, гинекомастия.

##### Нарушения на метаболизма и храненето

Анорексия.

##### Психични нарушения

Възможни са парадоксални реакции като безпокойство, възбуда, раздразнителност, илюзии, гняв, кошмари, халюцинации, психози, необичайно поведение и поява на други нежелани поведенчески реакции. Ако това се случи, употребата на лекарството трябва да се преустанови. По-вероятно е да възникнат при деца и при пациенти в напреднала възраст. Обърканост, апатия, понижено внимание, депресия, промени в либидото.





Хроничната употреба (дори в терапевтични дози) може да доведе до развитие на физическа зависимост: при прекратяване на лечението е възможна появата на синдром на отнемане. Съществуват съобщения за злоупотреба с бензодиазепини.

#### Нарушения на нервната система

Сънливост, главоболие, световъртеж, атаксия, дизартрия, гърчове (високи дози), тремор, амнезия, повлияване на ЕЕГ (нисковолтажна бърза активност).

#### Нарушения на очите

Възможни са нарушения в зрението, диплопия, нистагъм.

#### Сърдечни нарушения

Възможни са хипотония, особено при високи дози, брадикардия, болки в гърдите.

#### Съдови нарушения

Хипотония, циркулаторна депресия, колапс.

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Във високи дози е възможно потискане на дишането, включително дихателна недостатъчност.

#### Стомашно-чревни нарушения

Сухота в устата, хълцане, гадене, повръщане, запек;

#### Хепатобилиарни нарушения

Много рядко – иктер.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Кожни алергични реакции.

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Мускулна слабост е възможна.

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Задържане на урина или инконтиненция.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Хипотермия, умора и адинамия, локална болка и тромбофлебит.

#### Изследвания

Неправилен сърдечен ритъм;

Много рядко повишаване на стойностите на чернодробните ензими. Стойностите на алкалната фосфатаза в кръвта са завишени.

#### Наранявания, отравяне и процедурни усложнения

Има съобщения за повишен риск от падане и фрактури при пациенти в напреднала възраст, употребяващи бензодиазепини.

### **4.9 Предозиране**

#### Симптоми

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

#### Лечение



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

Ефектът от провеждането на диализа е неизвестен.

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: анксиолитици, бензодиазепинови производни, АТС код: N05BA01

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

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

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

#### Разпределение

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

#### Биотрансформация

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

#### Елиминиране

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

Елиминирането на диазепам от плазмата е двуфазно: с бърза начална фаза на екстензивно разпределение, последвано от удължена терминална фаза на елиминиране в предимно



2 дни. За неговите метаболити плазменият полуживот е съответно 30-100 часа за N-дезметил-диазепам, 10-20 часа за темазепам и 5-15 часа за оксазепам. Лекарственият продукт се елиминира бавно, като метаболитите му остават в кръвта няколко дни, а понякога дори седмици. При многократно приложение диазепам и метаболитите му имат склонност да кумулират, което трябва да се отчита при системна употреба.

#### Фармакокинетика при специални категории пациенти

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При експериментални изследвания на острата токсичност на разтвор на диазепам, приложен интравенозно върху мъжки мишки, изчислената средна летална доза (LD<sub>50</sub>) е 49 mg/kg. При многократно приложение на диазепам (изпитвания на хронична токсичност) не се установяват данни за токсични промени в специфични органи.

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

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

В няколко проучвания със стандартни тестове *in vitro* и *in vivo* е установен слаб мутагенен потенциал при въвеждане на диазепам в дози, многократно превишаващи терапевтичните. Няма експериментални данни за наличие на ембриотоксично и тератогенно действие на диазепам.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Етанол (96%)  
Бензоена киселина (E210)  
Натриев бензоат (E211)  
Пропиленгликол  
Бензилов алкохол  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Несъвместим е с голям брой лекарства и разтворители.

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

Изключение се прави при бавното капково инфузионно въвеждане, когато се разрежда с изотоничен разтвор на NaCl или разтвор на декстроза.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

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

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от светлина място.

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се замразява!





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

Ампули от кафяво стъкло с вместимост 2 ml, с маркировка за отваряне на ампулата - точка над шийката на ампулата.

10 ампули в блистер от PVC фолио; 1 или 10 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

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

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

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

20030744

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

Дата на първо разрешаване: 17.12.2003

Дата на последно подновяване: 26.02.2009

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври, 2023

