



SOLINA TABLETS
DIAZEPAM TABLETS BP 5 mg

Each uncoated tablets contains:
Diazepam 5mg
Colour: Tartrazine

Dosage: As directed by the Physician.

Fol width 74 mm, 23/ps 148 mm S/5
Blister pack size 70 x 33 mm
Actual size 148 x 20 mm, (opposite length)

Colour:  PANTONE Reflex Blue C

Store at a temperature below 30°C
Keep medicines out of reach
of children.
Mfr. Lic. No. 175

Contains

Manufactured by:
CENTAUR PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
Phase 1, Plot No. 3, S&LC Trade Industrial
Estate, Karaswada, Marissa, Goa -
401 525, India

CH02024C20/V13

Batch No.:
Exp. Date:

SOLINA TABLETS
DIAZEPAM TABLETS BP 5 mg
Each uncoated tablets contains:
Diazepam 5mg
Colour: Tartrazine
Dosage: As directed by the Physician. 401 525, India
Phase 1, Plot No. 3, S&LC Trade Industrial
Estate, Karaswada, Marissa, Goa -
Manufactured by:
CENTAUR PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
Mfr. Lic. No. 175
Keep medicines out of reach
of children.
Store at a temperature below 30°C
CH02024C20/V13



Hộp 10 vỉ x 10 viên

Rx Thuốc kê đơn

SOLINA TABLETS

Viên nén DIAZEPAM BP 5 mg



SOLINA TABLETS

Diazepam Tablets BP 5 mg

DNINK:

Thành phần:
Mỗi viên nén chứa:
Hoạt chất: Diazepam 5 mg
Tá dược: Vừa đủ
Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C
SDK: Tiêu chuẩn: BP
ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Unvarnished area
Space for DGFT Barcoding

NSX:
HD:
LSX:

10 Blisters x 10 Tablets

Rx Prescription drug

SOLINA TABLETS

DIAZEPAM TABLETS BP 5 mg



Cơ sở đăng ký:
Y-MED
Công ty TNHH Dược Phẩm Y-Med
Số 1-3, Đường số 45, Phường 6,
Quận 4, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Mfg. Lic. No.:175
Sân xuất bởi:
CENTAUR PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
Plant 1, Plot No. 3, 5B, 2C, Twim Industrial Estate,
Keraswada, Mapusa, Goa - 403 526, India.



Hướng dẫn sử dụng thuốc



Rx **SOLINA TABLETS**
(Viên nén Diazepam 5 mg)

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin xin tham khảo ý kiến bác sĩ*

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: Diazepam 5 mg

Thành phần tá dược: Lactose, starch, colloidal anhydrous silica, dibasic calcium phosphate, sodium starch glycollate, colour tartrazine, magnesium stearate.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén

Mô tả dạng bào chế: Viên nén không bao hình tròn, màu vàng, phẳng, một mặt có vạch bẻ và một mặt khắc chữ "CENTAUR".

CHỈ ĐỊNH

Người lớn

- 1) Giảm lo lắng trong thời gian ngắn (2-4 tuần) đối với chứng lo âu trầm trọng, cảm giác bất lực hoặc đau khổ không thể chịu được, xảy ra đơn lẻ hoặc kết hợp với chứng mất ngủ hoặc bệnh thần kinh ngắn hạn, rối loạn thần kinh.
- 2) Bại não.
- 3) Co thắt cơ.
- 4) Là thuốc hỗ trợ cho một số loại động kinh (ví dụ như rung giật cơ).
- 5) Điều trị triệu chứng cai rượu cấp tính.
- 6) Thuốc uống để chuẩn bị dùng thuốc tê trong nha khoa cho bệnh nhân căng thẳng.
- 7) Tiền mê trước khi phẫu thuật.

Trẻ em

- 1) Kiểm soát căng thẳng và khó chịu trong chứng bại não co cứng ở một số trường hợp.
- 2) Hỗ trợ để kiểm soát co thắt cơ trong bệnh uốn ván.
- 3) Tiền mê trước khi phẫu thuật (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả; chế độ liều dùng không được vượt quá 4 tuần và nên giảm dần liều điều trị. Những bệnh nhân đã dùng thuốc benzodiazepine trong một thời gian dài có thể phải kéo dài thời gian giảm liều. Không khuyến cáo sử dụng thuốc này trong thời gian dài.



Người lớn:

Trạng thái lo âu, rối loạn ám ảnh cưỡng chế và các rối loạn tâm thần khác: 5-30 mg mỗi ngày chia làm nhiều lần.

Mất ngủ liên quan đến lo lắng: 5-15 mg trước khi ngủ.

Bại não: 5-60 mg mỗi ngày chia làm nhiều lần.

Cơ cứng thần kinh vận động trên: 5-60 mg mỗi ngày chia làm nhiều lần.

Cơ thắt cơ do các nguyên nhân khác nhau, viêm xơ, thoái hóa đốt sống cổ: 5-15 mg mỗi ngày chia làm nhiều lần.

Hỗ trợ điều trị một số loại động kinh: 2-60 mg mỗi ngày chia làm nhiều lần.

Cai rượu: 5-20 mg, lặp lại nếu cần sau 2-4 giờ.

Thuốc uống để chuẩn bị dùng thuốc tê trong nha khoa cho bệnh nhân căng thẳng: uống 5 mg vào đêm trước, 5 mg khi thức dậy và 5 mg hai giờ trước khi gặp bác sĩ nha khoa.

Tiền mê trước khi phẫu thuật: 5-20 mg.

Trẻ em:

Khuyến cáo sử dụng viên nén Diazepam cho trẻ em với liều phù hợp dưới 5 mg.

Trẻ em bại não cơ cứng với tổn thương não tối thiểu: 5-40 mg mỗi ngày chia làm nhiều lần.

Tiền mê trước khi phẫu thuật (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**): 2-10 mg

Người già và bệnh nhân suy nhược:

Liều dùng bằng một nửa liều khuyến cáo ở trên.

Bệnh nhân suy thận và suy gan:

Việc sử dụng Diazepam ở người suy gan có thể dẫn đến hôn mê, do đó nên giảm liều hoặc xem xét một loại thuốc thay thế. Ở người suy thận nặng, nên giảm liều.

Cách dùng: Dùng uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định sử dụng Diazepam cho các bệnh nhân:

- Quá mẫn với Diazepam, các benzodiazepin hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc được liệt kê ở mục **Thành phần công thức thuốc**.
- Trạng thái sợ hãi hoặc ám ảnh; rối loạn tâm thần mạn tính, chứng tăng động (phản ứng nghịch lý có thể xảy ra).
- Suy phổi cấp; suy hô hấp, suy hô hấp cấp hoặc mạn nặng (tình trạng bệnh có thể trầm trọng hơn).
- Bệnh nhược cơ (tình trạng bệnh có thể trầm trọng hơn).
- Ngưng thở khi ngủ (tình trạng bệnh có thể trầm trọng hơn).
- Suy gan nặng (thời gian bán thải của diazepam có thể kéo dài).
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.
- Không sử dụng đơn độc để điều trị trầm cảm hoặc lo âu kết hợp với trầm cảm vì có thể dẫn đến tự sát ở những bệnh nhân này.
- Dự định mang thai (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
- Mang thai (trừ khi có lý do thuyết phục - xem mục **Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai và cho con bú**).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- Nên tránh sử dụng đồng thời diazepam với rượu và/hoặc thuốc ức chế thần kinh trung ương. Việc sử dụng đồng thời như vậy có khả năng làm tăng tác dụng lâm sàng của diazepam, có thể bao gồm an thần sâu, liên quan đến hô hấp và/hoặc tim mạch trên lâm sàng.

- Trầm cảm (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

- *Thời gian điều trị* - Thời gian điều trị càng ngắn càng tốt tùy thuộc vào chỉ định. Bệnh nhân phải được đánh giá sau khoảng thời gian không quá 4 tuần và thường xuyên sau đó để đánh giá nhu cầu tiếp tục điều trị, đặc biệt nếu bệnh nhân đã hết triệu chứng. Thông thường, việc điều trị không được kéo dài quá 8-12 tuần, bao gồm cả quá trình giảm liều. Bệnh nhân không được tự ý tiếp tục dùng thuốc sau khoảng thời gian này nếu chưa được đánh giá lại tình trạng bệnh. Bác sĩ nên thông báo cho bệnh nhân khi bắt đầu điều trị rằng thời gian điều trị sẽ có giới hạn và nên giải thích chính xác cách giảm liều như thế nào. Hơn nữa, điều quan trọng là bệnh nhân nên nhận thức được khả năng tái phát triệu chứng bệnh, do đó nên giảm thiểu lo lắng về các triệu chứng như vậy nếu chúng xảy ra sau khi ngừng sử dụng diazepam. Có những bằng chứng cho thấy, trong trường hợp các thuốc benzodiazepin có thời gian tác dụng ngắn, có thể có triệu chứng cai thuốc trong khoảng liều dùng, đặc biệt khi dùng liều cao.

- Khi sử dụng các thuốc benzodiazepin có thời gian tác dụng dài, điều quan trọng là phải cảnh báo không nên chuyển sang dùng thuốc benzodiazepin có thời gian tác dụng ngắn, vì triệu chứng cai thuốc có thể xảy ra.

- *Lệ thuộc và cai thuốc* - Các triệu chứng cai thuốc xảy ra với các benzodiazepin sau liều điều trị thông thường trong thời gian ngắn.

Sử dụng diazepam có thể dẫn đến phụ thuộc thuốc về thể chất và tâm lý. Nguy cơ phụ thuộc tăng theo liều lượng và thời gian điều trị, ở những bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu bia và chất kích thích hoặc ở những bệnh nhân có rối loạn nhân cách rõ rệt. Việc theo dõi thường xuyên ở những bệnh nhân này là cần thiết, tránh kê đơn lặp lại và nên giảm liều điều trị dần dần.

Khi có lệ thuộc thuốc, việc chấm dứt điều trị đột ngột sẽ kèm theo các triệu chứng cai nghiện (xem mục *Tác dụng không mong muốn*). Chúng có thể bao gồm đau đầu, đau cơ, lo lắng tột độ, căng thẳng, bồn chồn, lú lẫn và ảo giác. Trong trường hợp nghiêm trọng, các triệu chứng sau có thể xảy ra: mất nhận thức, mất nhân cách, tăng thính lực, tê và ngứa ran tứ chi, quá mẫn cảm với ánh sáng, tiếng ồn và tiếp xúc cơ thể, ảo giác hoặc co giật động kinh.

Mất ngủ và lo lắng tái phát: là hội chứng thoáng qua khi các triệu chứng dẫn đến việc điều trị bằng diazepam có thể tái phát nặng hơn khi ngừng điều trị. Nó có thể đi kèm với các phản ứng khác bao gồm thay đổi tâm trạng, lo lắng hoặc rối loạn giấc ngủ và bồn chồn. Vì nguy cơ xảy ra hiện tượng cai thuốc lớn hơn sau khi ngừng điều trị đột ngột, nên giảm liều từ từ.

Do việc ngừng sử dụng benzodiazepin đột ngột có thể dẫn đến co giật, nên đặc biệt cẩn thận ở những bệnh nhân bị động kinh, những bệnh nhân khác đã có tiền sử co giật hoặc nghiện rượu hoặc lệ thuộc thuốc.

- *Khả năng chịu đựng* - Giới hạn chịu đựng ở những bệnh nhân rối loạn nhận thức thần kinh (đặc biệt là xơ cứng động mạch) hoặc suy tim-hô hấp có thể rất rộng; phải cẩn thận trong việc điều chỉnh liều lượng với những bệnh nhân như vậy.

Một số trường hợp có thể mất tác dụng gây ngủ của diazepam sau khi sử dụng lặp lại trong vài tuần.

- Nên tránh uống rượu trong khi điều trị với diazepam (ức chế thần kinh trung ương cộng hợp).

- Chứng mất trí - diazepam có thể gây ra chứng hay quên thuận chiều. Tình trạng này xảy ra thường xuyên nhất là vài giờ sau khi dùng thuốc và do đó, để giảm nguy cơ, bệnh nhân nên đảm bảo rằng họ sẽ có thể ngủ liên tục từ 7-8 giờ sau khi uống thuốc. Chứng quên thuận chiều có thể xảy ra khi dùng liều khuyến cáo điều trị, nguy cơ tăng lên khi tăng liều.

- Trong những trường hợp mất người thân, điều chỉnh tâm lý có thể bị ức chế bởi các benzodiazepin.
- Nên sử dụng thận trọng Diazepam cho những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng rượu bia hoặc chất kích thích vì những bệnh nhân này đã có khuynh hướng lệ thuộc thuốc.
- Hạ albumin huyết có thể khiến bệnh nhân có tỷ lệ mắc các tác dụng phụ an thần cao hơn.
- Cần hết sức thận trọng khi kê đơn Diazepam cho bệnh nhân rối loạn nhân cách.
- Không nên dùng benzodiazepin cho bệnh nhân suy gan nặng vì chúng có thể gây ra bệnh não. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính, có thể cần phải giảm liều lượng.
- Độ nhạy của não tăng lên khi suy thận nặng; do đó nên sử dụng liều thấp hơn.
- Nên tránh dùng thuốc ngủ ở người già, những người có nguy cơ trở nên mất điều hòa, lú lẫn, dễ bị ngã và bị thương. Tuy nhiên, nếu cần điều trị trên lâm sàng, thì nên bắt đầu điều trị với liều thấp hơn liều khuyến cáo cho người lớn.
- Cần thận trọng khi sử dụng diazepam gần thời điểm phẫu thuật ở trẻ em, vì các tác dụng và thời gian đáp ứng có thể không đáng tin cậy và có thể xảy ra các tác dụng nghịch lý.
- Rủi ro khi sử dụng đồng thời với opioid:

Sử dụng đồng thời Diazepam và opioid có thể dẫn đến an thần, ức chế hô hấp, hôn mê và tử vong. Do đó, chỉ kê đơn đồng thời các loại thuốc giảm đau như benzodiazepine hoặc các thuốc liên quan như Diazepam với opioid cho những bệnh nhân không thể lựa chọn liệu pháp điều trị thay thế. Nếu quyết định kê đơn Diazepam đồng thời với opioid, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian điều trị càng ngắn càng tốt.

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của suy hô hấp và an thần. Bác sĩ nên báo trước cho bệnh nhân và người thân để biết về các triệu chứng này.

Phản ứng tâm thần và 'nghịch lý'

• Các phản ứng nghịch lý như bồn chồn, kích động, khó chịu, hung hăng, hoang tưởng, nổi cơn thịnh nộ, ác mộng, ảo giác, rối loạn tâm thần, hành vi không phù hợp và các tác dụng phụ khác về hành vi được biết là xảy ra khi sử dụng thuốc benzodiazepine. Nếu điều này xảy ra, nên ngừng sử dụng thuốc. Chúng có nhiều khả năng xảy ra ở trẻ em và người già.

Nhi khoa

Benzodiazepines không nên dùng cho trẻ em khi chưa đánh giá cẩn thận về sự cần thiết; thời gian điều trị phải được giữ ở mức tối thiểu. Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của diazepam ở bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi.

- Bệnh nhân cao tuổi và suy nhược nên được giảm liều. Do thuốc có tác dụng giãn cơ, dẫn đến nguy cơ té ngã và hậu quả là gãy xương chậu ở người cao tuổi.
- Liều thấp hơn cũng được khuyến nghị cho bệnh nhân suy hô hấp mạn do nguy cơ ức chế hô hấp.
- Nên tuân thủ các biện pháp phòng ngừa thông thường khi điều trị bệnh nhân suy thận. Ở người suy thận, thời gian bán thải của diazepam không thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng và thường không cần điều chỉnh liều.
- Benzodiazepine không được khuyến cáo để điều trị chính bệnh rối loạn thần kinh.
- Benzodiazepine không nên được sử dụng một mình để điều trị trầm cảm hoặc lo âu liên quan đến trầm cảm (có thể dẫn đến tự sát ở những bệnh nhân này).
- Những người có khả năng tự sát không nên dùng lượng lớn diazepam do nguy cơ quá liều.

Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sản phẩm có chứa colour tartrazine, có thể gây các phản ứng dị ứng.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Mang thai

Tính an toàn của Diazepam trong thai kỳ ở người chưa được thiết lập. Nó không nên được sử dụng trong ba tháng đầu và ba tháng cuối của thai kỳ. Có thể có một sự gia tăng nhỏ nguy cơ dị tật bẩm sinh, đặc biệt là sứt môi khi sử dụng benzodiazepine trong ba tháng đầu nhưng mối tương quan chưa được xác định.

Nếu kê đơn Diazepam cho phụ nữ có khả năng mang thai, bác sĩ nên cảnh báo cho bệnh nhân về việc ngừng sử dụng Diazepam nếu có định mang thai hoặc nghi ngờ đã mang thai.

Nếu có lý do phải dùng Diazepam trong thai kỳ, sản phẩm được sử dụng trong giai đoạn cuối của thai kỳ hoặc trong khi chuyển dạ với liều lượng cao, gây ảnh hưởng đến trẻ sơ sinh, chẳng hạn như hạ thân nhiệt, giảm trương lực ("Hội chứng bé yếu ớt"), nhịp tim không đều, kém bú mẹ và suy hô hấp vừa, có thể là do tác dụng dược lý của Diazepam.

Ngoài ra, trẻ sơ sinh được sinh ra từ những bà mẹ dùng benzodiazepine thường xuyên trong giai đoạn cuối thai kỳ có thể phụ thuộc thuốc về thể chất và một số nguy cơ có các triệu chứng cai thuốc trong giai đoạn sau khi sinh.

Cho con bú

Benzodiazepine được tìm thấy trong sữa mẹ. Các báo cáo đã chứng minh sữa: tỷ lệ nồng độ trong huyết tương thay đổi từ 0,2 đến 2,7. Do đó có nguy cơ tích lũy thuốc ở trẻ đang bú mẹ. Các bà mẹ đang cho con bú không nên dùng benzodiazepine.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy tỷ lệ mang thai giảm và giảm số con sống sót ở chuột ở liều cao. Chưa có dữ liệu trên người.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

An thần, chóng mặt hay quên và suy giảm chức năng cơ có thể ảnh hưởng xấu đến khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc. Nếu ngủ không đủ giấc, có khả năng giảm tỉnh táo.

Suy giảm chức năng và an thần có thể xảy ra vào sáng hôm sau và trong vài ngày sau đó.

Bệnh nhân nên được cảnh báo rằng các tác dụng trên hệ thần kinh trung ương có thể kéo dài đến ngày sau khi dùng thuốc ngay cả sau một liều duy nhất.

Thuốc này có thể làm suy giảm chức năng nhận thức và có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe an toàn của bệnh nhân.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Không khuyến cáo

Rượu

Diazepam không nên dùng chung với rượu (chất ức chế thần kinh trung ương làm tăng tác dụng an thần: giảm khả năng lái xe / vận hành máy móc).

Natri oxybate

Tránh sử dụng đồng thời (tăng tác dụng của natri oxybate).

Thuốc ức chế HIV-protease

Tránh dùng đồng thời (tăng nguy cơ an thần kéo dài) - xem zidovudine bên dưới.

Cần nhắc

Tương tác dược lực học

Nếu diazepam được sử dụng với các thuốc tác dụng thần kinh khác, phải xem xét cẩn thận dược lý của các thuốc được sử dụng, đặc biệt là với các hợp chất có thể tăng tác dụng bởi tác dụng của diazepam, ví dụ thuốc an thần, thuốc giảm lo âu, thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống co giật, thuốc kháng histamine an thần, thuốc chống loạn thần, thuốc gây mê toàn thân và thuốc giảm đau gây mê. Việc sử dụng đồng thời như vậy có thể làm tăng tác dụng giảm đau và gây suy giảm chức năng hô hấp và tim mạch. Sử dụng đồng thời thuốc giảm đau gây mê có thể dẫn đến phụ thuộc tâm lý do tăng cường tác dụng hưng phấn.

Thuốc chống động kinh

Các nghiên cứu dược động học về tương tác tiềm ẩn giữa diazepam và thuốc chống động kinh đã đưa ra kết quả trái ngược nhau. Cả trầm cảm và tăng nồng độ thuốc, cũng như không thay đổi, đã được báo cáo.

Dùng đồng thời với Phenobarbital có thể dẫn đến tác dụng phụ lên thần kinh trung ương. Tăng nguy cơ an thần và ức chế hô hấp. Phenobarbital là chất cảm ứng CYP3A4 và làm tăng chuyển hóa diazepam ở gan, làm giảm tác dụng của diazepam.

Cần lưu ý đặc biệt trong việc điều chỉnh liều trong giai đoạn đầu điều trị.

Các tác dụng phụ có thể rõ ràng hơn với hydantoin hoặc barbiturat.

Diazepam đã được báo cáo là đã làm thay thế vị trí gắn kết với protein bởi natri valproate (tăng nồng độ trong huyết thanh: tăng nguy cơ buồn ngủ).

Thuốc giảm đau gây nghiện

Tăng cường hưng phấn có thể dẫn đến tâm lý phụ thuộc nhiều hơn.

Các loại thuốc khác tăng cường tác dụng giảm đau của diazepam

Cisapride, lofexidine, nabilone, disulfiram và thuốc giãn cơ - baclofen, tizanidine, suxamethonium và tubocurarin.

Thuốc opioid

Sử dụng đồng thời các thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các thuốc liên quan như Diazepam với opioid làm tăng nguy cơ an thần, ức chế hô hấp, hôn mê và tử vong vì tác dụng cộng hợp ức chế thần kinh trung ương. Nên hạn chế liều lượng và thời gian sử dụng đồng thời.

Các chất ảnh hưởng đến các enzym gan (đặc biệt là cytochrom P450)

• Các chất ức chế (ví dụ cimetidine: isoniazid: erythromycin: omeprazole: esomeprazole) làm giảm độ thanh thải và có thể làm tăng tác dụng của các benzodiazepine.

Itraconazole, ketoconazole, và ở mức độ thấp hơn là fluconazole và voriconazole là những chất ức chế mạnh cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ benzodiazepine trong huyết tương. Tác dụng của benzodiazepine có thể tăng lên và kéo dài khi sử dụng đồng thời. Có thể phải giảm liều benzodiazepine.

Rifamycins (rifampicin)

Rifampicin là một chất cảm ứng mạnh của CYP3A4 và về cơ bản làm tăng chuyển hóa và thanh thải Diazepam ở gan. Trong một nghiên cứu với các đối tượng khỏe mạnh được dùng 600 mg hoặc 1,2 g rifampicin mỗi ngày trong 7 ngày, độ thanh thải của Diazepam đã tăng lên khoảng bốn lần. Dùng đồng thời với rifampicin làm tăng nồng độ diazepam về cơ bản. Giảm tác dụng của diazepam. Nên tránh sử dụng đồng thời rifampicin và Diazepam.

Thuốc hạ huyết áp, thuốc giãn mạch & thuốc lợi tiểu:

Tăng cường tác dụng hạ huyết áp với thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc chẹn alpha, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II, thuốc chẹn kênh canxi, thuốc chẹn adrenergic neurone, thuốc chẹn beta, moxonidine, nitrat, hydralazine, minoxidil, natri nitroprusside và thuốc lợi tiểu. Tăng cường tác dụng giảm đau với thuốc chẹn alpha hoặc moxonidine.

Dopaminergics

Có thể có đối kháng với tác dụng của levodopa.

Thuốc kháng axit

Sử dụng đồng thời có thể làm chậm sự hấp thu của Diazepam

Thuốc kháng vi-rút (atazanavir, ritonavir, delavirdine, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)

Thuốc kháng vi-rút có thể ức chế con đường chuyển hóa CYP3A4 đối với diazepam. Tăng nguy cơ an thần và ức chế hô hấp. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời.

Tăng độ thanh thải zidovudine do diazepam.

Uống thuốc tránh thai

Ức chế chuyển hóa oxy hóa của Diazepam. Tăng tác dụng của Diazepam.

Sử dụng đồng thời Diazepam và thuốc tránh thai gây chảy máu đột ngột. Cơ chế của phản ứng này vẫn chưa được biết rõ. Chưa có báo cáo về việc chảy máu đột ngột gây ảnh hưởng đến hiệu quả tránh thai.

Một cơ chế được đề xuất là liên kết cạnh tranh của theophylline với các thụ thể adenosine trong não. Phản hồi các tác dụng dược lực học của Diazepam, ví dụ giảm tác dụng an thần và tâm thần vận động.

Caffeine

Sử dụng đồng thời có thể làm giảm tác dụng giảm đau và giải lo âu của Diazepam.

Nước cam/bưởi

Gây ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ Diazepam trong huyết tương (tăng cường an thần và hay quên). C_{max} tăng 1,5 lần và AUC tăng 3,2 lần. Có thể tăng tác dụng của Diazepam. Tương tác này có thể có ít ý nghĩa ở những người khỏe mạnh, nhưng không rõ liệu các yếu tố khác như tuổi già hoặc xơ gan có làm tăng nguy cơ tác dụng phụ khi sử dụng đồng thời hay không.

Clozapine

Cơ chế: tác dụng dược lực học hiệp đồng.

Tác dụng: Hạ huyết áp trầm trọng, ức chế hô hấp, bất tỉnh và có thể gây ngưng thở và / hoặc ngừng tim. Do đó, việc sử dụng đồng thời không được khuyến khích và nên tránh.

Tương tác dược động học

Diazepam chủ yếu được chuyển hóa thành các chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý là N-desmethyldiazepam, temazepam và oxazepam. Chuyển hóa oxy hóa của Diazepam qua trung gian các isoenzyme CYP3A4 và CYP2C19. Oxazepam và temazepam tiếp tục được liên hợp với axit glucuronic. Các chất ức chế CYP3A4 và / hoặc CYP2C19 có thể làm tăng nồng độ của Diazepam trong khi các thuốc cảm ứng enzyme như rifampicin, hypericum perforatum và một số thuốc chống động kinh có thể làm giảm đáng kể nồng độ Diazepam trong huyết tương.

Carbamazepine

Carbamazepine là một chất cảm ứng CYP3A4 và làm tăng chuyển hóa Diazepam ở gan. Điều này dẫn đến độ thanh thải trong huyết tương cao hơn gấp ba lần và thời gian bán thải của Diazepam ngắn hơn. Giảm tác dụng của Diazepam.

Phenytoin

Phenytoin là chất cảm ứng CYP3A4 và làm tăng chuyển hóa Diazepam ở gan. Giảm tác dụng của Diazepam.

Diazepam có thể làm tăng, giảm hoặc không đổi chuyển hóa của phenytoin một cách không thể đoán trước. Tăng hoặc giảm nồng độ phenytoin trong huyết thanh. Nên theo dõi chặt chẽ nồng độ phenytoin khi tiếp tục hoặc ngừng sử dụng Diazepam.

Azoles (fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole)

Tăng nồng độ benzodiazepin trong huyết tương, do ức chế con đường chuyển hóa CYP3A4 và / hoặc CYP2C19.

Fluconazole: Dùng đồng thời với 400 mg fluconazole vào ngày đầu tiên và 200 mg vào ngày thứ hai làm tăng AUC của một liều uống Diazepam 5 mg duy nhất lên 2,5 lần và kéo dài thời gian bán thải từ 31 giờ đến 73 giờ.

Voriconazole: Một nghiên cứu với những người khỏe mạnh cho thấy dùng 400 mg voriconazole, 2 lần/ngày vào ngày đầu tiên và 200 mg, 2 lần/ngày vào ngày thứ hai làm tăng

AUC của một liều uống Diazepam 5 mg gấp 2,2 lần và kéo dài thời gian bán thải từ 31 giờ đến 61 giờ.

Làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn và độc tính của benzodiazepine. Nên tránh sử dụng đồng thời hoặc giảm liều diazepam.

Fluvoxamine

Fluvoxamine ức chế cả CYP3A4 và CYP2C19, dẫn đến ức chế chuyển hóa oxy hóa của Diazepam. Sử dụng đồng thời với fluvoxamine làm tăng thời gian bán thải và tăng khoảng 190% nồng độ trong huyết tương (AUC) của Diazepam. Buồn ngủ, giảm hiệu suất tâm thần vận động và trí nhớ. Tốt hơn là nên sử dụng các thuốc benzodiazepin được chuyển hóa qua con đường không oxy hóa.

Corticosteroid

Sử dụng corticosteroid lâu dài có thể làm tăng chuyển hóa của Diazepam do cảm ứng cytochrom P450 isoenzyme CYP3A4, hoặc của các enzym chịu trách nhiệm glucuronid hóa. Làm giảm tác dụng của Diazepam.

Cimetidine

Cimetidin ức chế chuyển hóa ở gan của Diazepam, làm giảm độ thanh thải và kéo dài thời gian bán thải. Trong một nghiên cứu với 300 mg cimetidine được dùng 4 lần/ngày trong 2 tuần, nồng độ kết hợp trong huyết tương của Diazepam và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, desmethyldiazepam, đã tăng lên 57%, nhưng thời gian phản ứng và các kết quả xét nghiệm khác vẫn không bị ảnh hưởng. Cimetidine làm tăng tác dụng của Diazepam và tăng nguy cơ buồn ngủ. Có thể cần giảm liều Diazepam.

Omeprazole

Omeprazole ức chế con đường chuyển hóa CYP2C19 đối với Diazepam. Omeprazole kéo dài thời gian bán thải của Diazepam và làm tăng nồng độ trong huyết tương (AUC) của Diazepam khoảng 30% - 120%. Tác dụng được quan sát ở sự chuyển hóa CYP2C19 nhưng không ở người chuyển hóa chậm, với độ thanh thải thấp của Diazepam. Omeprazole làm tăng tác dụng của Diazepam, có thể cần giảm liều Diazepam.

Esomeprazole

Esomeprazole ức chế con đường chuyển hóa CYP2C19 đối với Diazepam. Sử dụng đồng thời với esomeprazole dẫn đến kéo dài thời gian bán thải và tăng nồng độ trong huyết tương (AUC) của Diazepam khoảng 80%. Esomeprazole làm tăng tác dụng của diazepam, có thể cần giảm liều Diazepam.

Isoniazid

Isoniazid ức chế con đường chuyển hóa CYP2C19 và CYP3A4 của Diazepam. Dùng đồng thời với 90 mg isoniazid, 2 lần/ngày trong 3 ngày làm kéo dài thời gian bán thải và tăng 35% nồng độ trong huyết tương (AUC) của Diazepam. Isoniazid làm tăng tác dụng của diazepam.

Itraconazole

Làm tăng nồng độ Diazepam trong huyết tương do ức chế con đường chuyển hóa CYP3A4. Trong một nghiên cứu với đối tượng khỏe mạnh được dùng 200 mg itraconazole mỗi ngày trong 4 ngày đã làm tăng AUC của một liều Diazepam 5 mg uống duy nhất lên khoảng 15%, nhưng không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào được xác định bằng các thử nghiệm hiệu suất thần kinh vận động. Itraconazole có thể tăng tác dụng của Diazepam.

Fluoxetine

Fluoxetine ức chế sự chuyển hóa của Diazepam qua CYP2C19 và các con đường khác, dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương và giảm độ thanh thải của Diazepam, tăng tác dụng của Diazepam. Việc sử dụng đồng thời nên được theo dõi chặt chẽ.

Disulfiram

Giảm chuyển hóa của Diazepam dẫn đến kéo dài thời gian bán thải và tăng nồng độ trong huyết tương của Diazepam. Quá trình đào thải các chất chuyển hóa N-desmethyl của diazepam bị chậm lại, có thể làm tăng tác dụng giảm đau rõ rệt. Tăng nguy cơ ức chế thần kinh trung ương như dùng thuốc an thần.

Cisapride
Tăng tốc độ hấp thu của Diazepam. Tăng tạm thời tác dụng giảm đau của Diazepam đường uống.

Levodopa
Sử dụng đồng thời với Diazepam làm giảm tác dụng của levodopa trong một số ít trường hợp báo cáo.

Ketamine
Do quá trình oxy hóa tương tự, Diazepam ức chế cạnh tranh chuyển hóa ketamin. Dùng trước với Diazepam dẫn đến kéo dài thời gian bán hủy của ketamine với tác dụng tăng cường. Do đó, tăng an thần.

Tương kỵ
Chưa có thông tin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Buồn ngủ, mất cảm xúc, giảm tỉnh táo, lú lẫn, mệt mỏi, nhức đầu, chóng mặt, yếu cơ, mất điều hòa hoặc song thị chủ yếu xảy ra khi bắt đầu điều trị nhưng thường biến mất ở các liều sau đó. Ở những bệnh nhân cao tuổi có thể có tình trạng lú lẫn khi dùng liều cao. Tăng nguy cơ té ngã và gãy xương liên quan ở bệnh nhân cao tuổi sử dụng thuốc benzodiazepine.

Tăng tiết nước bọt và dịch phế quản đã được báo cáo, đặc biệt là ở trẻ em.

Chứng hay quên

Chứng quên thuận chiều có thể xảy ra khi sử dụng liều lượng điều trị, nguy cơ tăng lên ở liều lượng cao hơn. Việc hay quên do dùng thuốc có thể liên quan đến hành vi không phù hợp.

Phụ thuộc thuốc

Sử dụng lâu dài (ngay cả ở liều điều trị) có thể dẫn đến phụ thuộc thuốc về thể chất và tâm lý: việc ngừng điều trị có thể dẫn đến hiện tượng cai thuốc hoặc phục hồi. Lạm dụng benzodiazepine đã được báo cáo.

Các thuật ngữ sau đây đã được sử dụng để phân loại sự xuất hiện của các tác dụng không mong muốn.

Rất thường gặp ($\geq 1/10$)

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)

Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)

Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)

Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)

Chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Hiếm gặp	Loạn tạo máu
	Rất hiếm gặp	Giảm bạch cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Rất hiếm gặp	Sốc phản vệ
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Lú lẫn
	Hiếm gặp	Các phản ứng tâm thần và nghịch lý như kích thích, bồn chồn, kích động, ảo giác, hưng hăng, ảo tưởng, thịnh nộ, ảo giác, rối loạn tâm thần, mất trí nhớ, ác mộng, hành vi không phù hợp và các tác động hành vi bất lợi khác. ^a Mất cảm xúc, giảm sự tỉnh táo và trầm cảm ^b
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Buồn ngủ

	Thường gặp	Mất điều hòa, suy giảm khả năng vận động, run.
	Ít gặp	Chứng quên thuận chiều ^c Khó tập trung, rối loạn thăng bằng, chóng mặt, nhức đầu, nói lắp.
	Hiếm gặp	Bất tỉnh, mất ngủ, loạn cận ngôn.
Rối loạn mắt	Chưa biết	Rối loạn thị lực có hồi phục: nhìn mờ, song thị, giạt nhãn cầu.
Rối loạn tim	Hiếm gặp	Nhịp tim chậm, suy tim bao gồm cả ngừng tim.
Rối loạn mạch	Hiếm gặp	Hạ huyết áp, ngất
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ít gặp	Suy hô hấp
	Hiếm gặp	Ngừng thở, tăng tiết dịch phế quản
	Chưa biết	Ngưng thở
Rối loạn tiêu hóa	Ít gặp	Buồn nôn, nôn, táo bón, tiêu chảy), tăng tiết nước bọt
	Hiếm gặp	Khô miệng, tăng cảm giác thèm ăn.
Rối loạn gan mật	Hiếm gặp	Vàng da, thay đổi các chỉ số gan (tăng ALT, AST, phosphatase kiềm)
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Phản ứng dị ứng (ngứa, chàm, phát ban)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	Bệnh nhược cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Hiếm gặp	Bí tiểu, tiểu tiện không tự chủ
Rối loạn ngực và cơ quan sinh sản	Hiếm gặp	Vú to ở nam, bất lực, tăng hoặc giảm ham muốn tình dục
Rối loạn chung và tại chỗ	Thường gặp	Mệt mỏi, các triệu chứng cai thuốc (lo lắng, hoảng sợ, đánh trống ngực, đổ mồ hôi, run, rối loạn tiêu hóa, khó chịu, hung hăng, rối loạn nhận thức cảm giác, co thắt cơ, tình trạng khó chịu chung, chán ăn, rối loạn tâm thần hoang tưởng, mê sảng và các cơn động kinh) ^d
	Chưa biết	Sốc phản vệ
Xét nghiệm	Rất hiếm gặp	Tăng transaminases

^a Xảy ra khi sử dụng benzodiazepine hoặc các chất tương tự như benzodiazepine. Những phản ứng này có thể khá nghiêm trọng. Chúng có nhiều khả năng xảy ra ở trẻ em và người già. Nên ngừng dùng Diazepam nếu các triệu chứng như vậy xảy ra.

^b Bệnh trầm cảm có từ trước có thể được bộc lộ trong quá trình sử dụng benzodiazepine.

^c Có thể xảy ra khi sử dụng liều điều trị, nguy cơ tăng lên ở liều cao hơn. Chúng hay quên có thể liên quan đến hành vi không phù hợp.

^d Khả năng xảy ra và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng cai thuốc phụ thuộc vào thời gian điều trị, liều dùng và mức độ phụ thuộc.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Đặc trưng

Các triệu chứng của quá liều Diazepam chủ yếu là tăng cường tác dụng điều trị (mất điều hòa, buồn ngủ, loạn căn ngôn, an thần, yếu cơ, ngủ say, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, rung giật nhãn cầu) hoặc kích thích nghịch lý. Trong hầu hết các trường hợp, chỉ cần quan sát các dấu hiệu sống.

Quá liều nặng có thể dẫn đến hôn mê, mất phản xạ, ức chế tim-hô hấp và ngừng thở, cần có các biện pháp hỗ trợ thích hợp (thông khí, hỗ trợ tim mạch). Tác dụng ức chế hô hấp của benzodiazepine nghiêm trọng hơn ở những bệnh nhân bị bệnh tắc nghẽn đường thở mạn tính nặng. Các ảnh hưởng nghiêm trọng khi dùng quá liều cũng bao gồm tiêu cơ vân và hạ thân nhiệt.

Cách xử trí

Duy trì đường thở thông thoáng và thông gió đầy đủ.

Cần nhắc sử dụng than hoạt tính (50g cho người lớn, 1g/kg cho trẻ em) ở người lớn đã dùng hơn 100mg hoặc trẻ em đã dùng hơn 1mg/kg trong vòng một giờ, với điều kiện bệnh nhân không quá buồn ngủ.

Theo dõi mức độ ý thức, nhịp hô hấp, đo nồng độ oxy trong mạch và huyết áp ở những bệnh nhân có triệu chứng.

Xem xét phân tích khí máu động mạch ở những bệnh nhân bị giảm mức độ ý thức (GCS < 8; AVPU thang P hoặc U) hoặc giảm nồng độ oxy bão hòa trong mạch.

Điều chỉnh hạ huyết áp bằng cách nâng cao chân giường và dùng dịch truyền thích hợp. Hạ huyết áp được cho là chủ yếu do giảm sức cản hệ mạch, các thuốc có hoạt tính alpha-adrenergic như noradrenaline hoặc dopamine liều cao (10-30 microgam/kg/phút) có thể có lợi. Liều của inotrope nên được chuẩn độ theo huyết áp.

Nếu tình trạng tụt huyết áp nghiêm trọng vẫn xảy ra dù đã áp dụng các biện pháp trên, thì cần phải theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm.

Các biện pháp hỗ trợ được chỉ định tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Benzodiazepine không được loại bỏ đáng kể bằng thẩm phân.

Flumazenil, một chất đối kháng benzodiazepine, không được khuyến dùng trong xét nghiệm chẩn đoán thường quy ở những bệnh nhân giảm mức độ ý thức. Đôi khi nó có thể được sử dụng như một biện pháp thay thế cho thông khí ở trẻ em chưa quen với benzodiazepin, hoặc ở bệnh nhân COPD để tránh phải thông khí. Không cần thiết dùng trong các trường hợp ngộ độc để đảo ngược hoàn toàn tác dụng của benzodiazepine. Flumazenil có thời gian bán hủy ngắn (khoảng một giờ) và trong trường hợp này, có thể cần phải truyền dịch. Chống chỉ định dùng flumazenil khi bệnh nhân đã uống nhiều loại thuốc, đặc biệt là sau khi uống đồng thời benzodiazepine và thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc bất kỳ loại thuốc nào khác gây co giật. Điều này là do benzodiazepine có thể ức chế các cơn co giật do thuốc thứ hai gây ra; flumazenil kháng benzodiazepine có thể làm cho tình trạng động kinh nặng rất khó kiểm soát.

Chống chỉ định sử dụng flumazenil kể cả đối với các triệu chứng gợi ý uống thuốc chống trầm cảm ba vòng gồm QRS rộng hoặc đồng tử lớn. Chống chỉ định dùng cho bệnh nhân sau ngừng tim.

Flumazenil nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử động kinh, chấn thương đầu hoặc sử dụng benzodiazepine lâu dài.

Đôi khi có thể cần máy thở nhưng nhìn chung rất ít vấn đề gặp phải, mặc dù trẻ có thể có những thay đổi về hành vi.

Nếu bị kích thích, không nên sử dụng barbiturat.

Ảnh hưởng của quá liều nghiêm trọng hơn khi dùng chung với các chất tác dụng lên hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là rượu, và nếu không có các biện pháp hỗ trợ, có thể gây tử vong.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Dẫn xuất Benzodiazepine, mã ATC: N05B A01

Diazepam là một loại thuốc an thần thuộc nhóm benzodiazepine có đặc tính chống co giật, giảm đau, giãn cơ và làm mất trí nhớ.

Benzodiazepine, chẳng hạn như diazepam, liên kết với các thụ thể ở các vùng khác nhau của não và tủy sống. Sự liên kết này làm tăng tác dụng ức chế của axit gamma-aminobutyric (GABA). Các chức năng của GABAs bao gồm sự tham gia của thần kinh trung ương trong việc khởi tạo giấc ngủ. Cũng tham gia vào việc kiểm soát giấc ngủ, trí nhớ, lo lắng, động kinh và kích thích thần kinh.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Diazepam được hấp thu dễ dàng và hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 30-90 phút sau khi uống, nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được sau 5-6 ngày và liên quan trực tiếp đến liều dùng.

Phân bố

Diazepam vượt qua hàng rào máu não và tan nhiều trong lipid, điều này làm cho tác dụng ban đầu giảm nhanh chóng vì nó được phân bố lại trong các mô mỡ và mô. Diazepam liên kết nhiều với protein huyết tương (98-99%). Diazepam và các chất chuyển hóa của nó cũng đi vào sữa mẹ và đi qua nhau thai một cách tự do, điều này có thể dẫn đến tích lũy thuốc ở trẻ sơ sinh hoặc thai nhi.

Chuyển hóa

Diazepam được chuyển hóa chủ yếu ở gan và, ngoài desmethyldiazepam, các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó bao gồm oxazepam và temazepam. Diazepam có thời gian bán thải hai pha với pha phân bố nhanh ban đầu, sau đó là pha thải trừ cuối kéo dài trong 1 hoặc 2 ngày; Tác dụng của nó còn kéo dài hơn nữa do thời gian bán thải thậm chí dài hơn từ 2-5 ngày của chất chuyển hóa có hoạt tính chính, desmethyldiazepam (nordiazepam), tỷ lệ tương đối của chất này tăng trong cơ thể khi sử dụng lâu dài. Thời gian bán thải trong huyết tương của Diazepam kéo dài ở trẻ sơ sinh, người già và bệnh nhân bị bệnh thận hoặc gan.

Thải trừ

Diazepam được bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa của nó, cả ở dạng tự do hoặc dạng liên hợp.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: BP

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

CENTAUR PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

Plant 1, Plot No. 3, 5B,2C,Tivim Industrial Estate, Karaswada, Mapusa, Goa - 403 526, India