

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diazepam Italfarmaco 10 mg/2ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo: diazepam 10 mg.

Eccipienti con effetto noto: alcool benzilico, etanolo, glicole propilenico, sodio benzoato, acido benzoico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere par. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Stati di agitazione. Nel campo della neurologia e della psichiatria, la somministrazione intramuscolare o endovenosa di Diazepam Italfarmaco è indicata soprattutto negli stati di eccitazione motoria di eziologia diversa e nei quadri clinici paranoidei-allucinatori.

Stato di male epilettico.

Spasmi muscolari. In caso di spasmi muscolari gravi, di origine centrale o periferica (reumatica) e di tetano, si ottiene una rapida spasmolisi con la prima somministrazione parenterale di Diazepam Italfarmaco.

Tetano.

Convulsioni febbrili del bambino di età superiore a 2 anni.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Stati di agitazione: 1-2 fiale (mg 10-20) di Diazepam Italfarmaco 3 volte al giorno per via intramuscolare o endovenosa, fino a scomparsa dei sintomi acuti.

Stato di male epilettico: dose iniziale 1-2 fiale (mg 10-20) per via endovenosa; nelle ore successive, a seconda della necessità, 2 fiale (mg 20) per via intramuscolare o in perfusione endovenosa lenta.

Spasmi muscolari: una fiala (mg 10) 1-2 volte per via intramuscolare.

Tetano: una fiala (mg 10) di Diazepam Italfarmaco per via endovenosa annulla lo stato spastico per circa 8 ore.

Convulsioni febbrili del bambino di età superiore a 2 anni: mg 0,5/kg fino ad un massimo di mg 10 (1 fiala) per clisma rettale; una sola somministrazione è in genere sufficiente.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo e/o ad altre benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti; miastenia gravis

insufficienza respiratoria grave,

insufficienza epatica grave,

sindrome da apnea notturna.

Primo trimestre di gravidanza, allattamento (vedere par. 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Al pari di qualsiasi psicofarmaco, la posologia di Diazepam Italfarmaco deve essere stabilita in funzione della tolleranza molto variabile da soggetto a soggetto nei pazienti con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) o con insufficienza cardio-respiratoria. In questi

malati si dovrebbe come regola generale rinunciare per i trattamenti ambulatoriali alla somministrazione parenterale (fanno eccezione i casi d'urgenza, per esempio infarto del miocardio, iniezione i.m., stati convulsivi, iniezione e.v.). In ambiente ospedaliero, tali pazienti possono invece essere trattati per via parenterale; in caso di iniezione endovenosa, le dosi dovranno essere ridotte e l'iniezione praticata lentamente.

Poiché Diazepam Italfarmaco può provocare una lieve caduta della pressione arteriosa – o in circostanze occasionali una transitoria compromissione respiratoria – dovrebbero essere disponibili misure per sostenere il circolo o il respiro.

Nei malati anziani ed in quelli con labilità cardiocircolatoria, è necessario ricorrere con prudenza alla somministrazione parenterale di Diazepam Italfarmaco, soprattutto per via endovenosa.

In caso di trattamento prolungato è consigliabile procedere a controlli del quadro ematologico e della funzione epatica.

L'iniezione endovenosa deve essere praticata lentamente (ml 1 = mg 5/minuto) e in un vaso di grosso calibro, di preferenza in una vena della piega del gomito.

L'iniezione eccessivamente rapida o l'utilizzazione di un vaso di lume troppo piccolo comporta il rischio di tromboflebite.

L'iniezione endoarteriosa deve essere assolutamente evitata a causa del pericolo di necrosi.

Nella maggior parte dei casi che richiedono una terapia parenterale con Diazepam Italfarmaco, è sufficiente iniettare il medicinale per via intramuscolare. In queste circostanze bisogna tener presente che, al pari di molti farmaci, Diazepam Italfarmaco può aumentare l'attività della creatinfosfochinasi sierica (al più tardi 12-24 ore dopo l'iniezione) quando somministrato per via intramuscolare. Bisogna tener conto di ciò nella diagnosi differenziale di infarto del miocardio. Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, la posologia va fissata entro limiti prudenziali nei pazienti anziani o debilitati.

In pazienti con ridotta funzionalità epatica o renale si devono seguire le precauzioni normalmente adottate per il trattamento di tali soggetti.

I pazienti trattati ambulatorialmente con Diazepam Italfarmaco per via parenterale, e soprattutto per via endovenosa, debbono essere attentamente controllati per almeno un'ora dopo l'iniezione e, se possibile, non debbono essere dimessi se non accompagnati. Occorre anche informarli di non guidare un veicolo durante la giornata (cioè per lo meno nelle 12 ore successive).

L'uso concomitante di Diazepam Italfarmaco con alcool e/o con farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale deve essere evitato, poiché potrebbe aumentare gli effetti clinici di Diazepam Italfarmaco, tra i quali possibile sedazione profonda e depressione respiratoria e/o cardiovascolare clinicamente rilevanti (vedere par. 4.5).

Diazepam Italfarmaco deve essere usato con estrema cautela in pazienti con storia di abuso di alcool o droga.

In pazienti con dipendenza da farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale e in pazienti con dipendenza da alcool, Diazepam Italfarmaco deve essere evitato, eccetto in caso di necessità di trattamento di crisi acute di astinenza.

### *Tolleranza*

Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

### *Dipendenza*

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool. Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato dai sintomi di astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o scosse epilettiche.

### *Insomnia ed ansia di rimbalzo*

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

### *Amnesia*

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si dovrebbe accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere par. 4.8).

### *Durata del trattamento*

La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile (vedere posologia) a seconda dell'indicazione, ma non dovrebbe superare le quattro settimane per l'insonnia ed 8-12 settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente. Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale. Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possono diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.

Quando si usano benzodiazepine con una lunga durata d'azione, è importante avvisare il paziente che è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con una durata di azione breve, poiché possono presentarsi sintomi da astinenza.

### *Reazioni psichiatriche e paradosse*

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale dovrebbe essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

### *Gruppi specifici di pazienti*

Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere posologia). Egualmente, una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria. Le benzodiazepine sono controindicate nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono precipitare l'encefalopatia (vedere par. 4.3).

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica. Le benzodiazepine non dovrebbero essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti). Le benzodiazepine dovrebbero essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

### *Popolazione pediatrica*

Le benzodiazepine non devono essere date ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Poiché non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nei bambini sotto i 6 mesi, Diazepam Italfarmaco deve essere utilizzato con la massima cautela in questa fascia di età e solo se non siano disponibili alternative terapeutiche.

### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Una fiala (10 mg) di Diazepam Italfarmaco contiene 30 mg di alcool benzilico. Non deve essere

somministrato ai bambini prematuri o ai neonati e non deve essere somministrato nei bambini al di sotto di 2 anni. Può causare reazioni tossiche e anafilattiche nei bambini al di sotto dei 3 anni di età.

Una fiala (10 mg) di Diazepam Italfarmaco contiene il 10% di etanolo. Pertanto va utilizzato con cautela in soggetti alcolisti, nelle donne in gravidanza e che allattano, nei bambini e nei soggetti ad alto rischio come ad esempio pazienti con patologie epatiche o epilessia.

Una fiala (10 mg) di Diazepam Italfarmaco contiene acido benzoico e sodio benzoato. Potrebbe aumentare il rischio di itterizia nei neonati.

Una fiala di Diazepam Italfarmaco 10 mg/2 ml soluzione iniettabile contiene 0,555 mmol di sodio. Una dose massima giornaliera (pari a 6 fiale) contiene 3,33 mmol di sodio. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcool etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine.

I substrati che modulano l'attività di CYP2C19 e CYP3A, isoenzimi del citocromo P450 che regolano il metabolismo ossidativo di diazepam, possono alterare potenzialmente la farmacocinetica di diazepam (vedere par. 5.2). Farmaci quali cimetidina, ketoconazolo, fluvoxamina, fluoexetina ed omeprazolo, inibitori del CYP2C19 e CYP3A, possono portare ad un'azione sedativa aumentata e prolungata. In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

L'alcool deve essere evitato nei pazienti che stanno assumendo Diazepam Italfarmaco (vedere par. 4.4). L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari (vedere par. 4.7).

Per le avvertenze relative ad altre attività depressive sul sistema nervoso centrale, tra le quali quella dell'alcool, vedere par. 4.9.

*Associazione con i deprimenti del SNC:* l'azione depressiva centrale con effetto sulla sedazione, respirazione ed emodinamica può essere accresciuta nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza.

Se il medicinale viene prescritto ad una donna in età fertile, questa deve essere avvertita di contattare il medico per la sospensione del trattamento sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta.

Se, per gravi motivi medici, il medicinale è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria, dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi di astinenza nel periodo postnatale.

Come altri farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale, Diazepam Italfarmaco può provocare nel feto modificazioni caratteristiche della frequenza cardiaca (scomparsa delle variazioni brevi di questa frequenza) allorchè sia somministrato alla madre. Occorre tener conto di questo fatto per interpretare la registrazione dei battiti del cuore fetale in quanto le variazioni brevi della frequenza cardiaca – utilizzate come criterio per valutare lo stato del feto – spariscono sotto l'effetto di Diazepam Italfarmaco.

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere par. 4.5).

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati che più frequentemente si riscontrano con il trattamento con diazepam sono relativi a sonnolenza, anche durante il giorno, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, visione doppia. Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni. Sono state segnalate occasionalmente altre reazioni avverse che comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido e reazioni a carico della cute.

Inoltre possono verificarsi:

##### Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Le benzodiazepine o i composti benzodiazepinosimili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani.

##### Dipendenza

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere par. 4.4). Può verificarsi dipendenza psichica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del diazepam, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati (frequenza non nota).

**Patologie del sistema nervoso:** atassia, disartria, difficoltà di espressione verbale, cefalea, tremori, capogiri. È probabile l'amnesia anterograda ai dosaggi terapeutici, con aumento del rischio a dosaggi più elevati. Gli effetti amnestici possono essere associati ad alterazioni del comportamento (vedere par. 4.4).

**Disturbi psichiatrici:** è noto che durante il trattamento con le benzodiazepine si possono verificare reazioni paradosse quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, rabbia, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento anormale e altri eventi avversi a livello comportamentale. Con la comparsa di tali effetti, il trattamento deve essere sospeso. Queste reazioni si verificano maggiormente nei bambini e negli anziani.

Confusione, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, depressione, libido aumentata o diminuita.

**Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:** è stato riscontrato un aumentato rischio di cadute e fratture in pazienti che assumono in concomitanza sedativi (incluse bevande alcoliche) e nei pazienti anziani.

**Patologie gastrointestinali:** nausea, secchezza delle fauci o ipersalivazione, costipazione e altri disturbi gastrointestinali.

**Patologie dell'occhio:** diplopia, visione offuscata.

**Patologie vascolari:** ipotensione, depressione circolatoria.

**Esami diagnostici:** frequenza cardiaca irregolare, molto raramente livelli di transaminasi

aumentati, fosfatasi alcalina ematica aumentata.

**Patologie renali e urinarie:** incontinenza, ritenzione urinaria.

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** reazioni cutanee.

**Patologie dell'orecchio e del labirinto:** vertigini.

**Patologie cardiache:** insufficienza cardiaca incluso arresto cardiaco.

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** depressione respiratoria inclusa insufficienza respiratoria.

**Patologie epatobiliari:** molto raramente ittero.

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** possono verificarsi, soprattutto dopo rapida iniezione endovenosa, trombosi venosa, flebite, irritazione del sito di iniezione, gonfiore locale o, meno frequentemente, modificazioni a livello vascolare. L'iniezione i.m. può causare dolore locale, in alcuni casi accompagnato da eritema nel sito di iniezione. L'iniezione endovenosa può provocare occasionalmente singhiozzo.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Come per altre benzodiazepine, una dose eccessiva non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri deprimenti del SNC (incluso l'alcool). Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze.

#### Sintomi

Le benzodiazepine causano comunemente sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo. Un sovradosaggio di Diazepam Italfarmaco, se assunto da solo, è raramente pericoloso per la vita, ma può portare a areflessia, apnea, ipotensione, depressione cardiorespiratoria e coma. Il coma, se sopravviene, dura solitamente poche ore ma può protrarsi più a lungo ed essere ciclico, soprattutto nei pazienti anziani. Gli effetti depressivi respiratori associati alle benzodiazepine sono più seri nei pazienti con patologie respiratorie.

Le benzodiazepine aumentano gli effetti dell'alcool e degli altri farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale.

#### Trattamento

Monitorare i parametri vitali e definire misure di supporto in relazione allo stato clinico del paziente. In particolare, i pazienti possono richiedere un trattamento sintomatico per gli effetti cardio-respiratori o gli effetti sul sistema nervoso centrale.

In caso di ingestione di più farmaci deve essere presa in considerazione una lavanda gastrica, ma non come misura di routine.

Attenzione speciale dovrebbe essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza. In caso di severa depressione del sistema nervoso centrale, prendere in considerazione l'uso di flumazenil, un antagonista delle benzodiazepine. Questo deve essere somministrato solo in condizioni strettamente monitorate. Flumazenil ha un'emivita breve (circa un'ora), quindi i pazienti cui è stato somministrato devono essere monitorati dopo che i suoi effetti si sono esauriti. Flumazenil deve essere usato con estrema cautela in presenza di farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva (ad esempio antidepressivi triciclici). Per ulteriori informazioni sull'uso corretto di questo medicinale, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo a flumazenil.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ansiolitici, derivati delle benzodiazepine, codice ATC: N05BA01  
Attraverso l'interessamento selettivo di strutture cerebrali ben definite quali il sistema limbico e l'ipotalamo, diazepam determina risoluzione dell'ansia e stabilizzazione neurovegetativa e migliora la disposizione del sonno. Le benzodiazepine si legano a tali recettori che fanno parte di un complesso sovramolecolare costituito anche dal recettore del GABA che, interagendo con il canale per l'anione cloro, determina i più importanti e diffusi processi di inibizione sinaptica nel SNC. Questa interazione fra benzodiazepine e GABA si manifesta come un potenziamento dell'azione inibitoria di questo neurotrasmettitore. Da un punto di vista farmacologico ciò si traduce, per il diazepam nei seguenti effetti:

- effetto "anti-conflitto", "anti-punizione", "anti-frustrazione", "disinibizione del comportamento";
- effetto anticonvulsivante;
- riduzione della veglia e della vigilanza;
- facilitazione del sonno;
- attenuazione delle risposte vegetative ed endocrine, centralmente mediate, ad emozioni e ad eccessivi stimoli afferenti;
- effetto miorilassante centrale;
- potenziamento dell'attività di agenti depressivi centrali;
- amnesia anterograda.

Grazie ad un controllo della riflessività spinale, diazepam procura inoltre a dosi adeguate un netto rilassamento della muscolatura scheletrica.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### *Assorbimento*

In seguito a somministrazione i.m. l'assorbimento del diazepam è rapido e completo. Generalmente il tempo di emi-assorbimento è di 30 minuti e corrisponde all'inizio dell'azione clinica.

La concentrazione plasmatica di picco viene raggiunta in media una ora e mezzo dopo l'iniezione.

Occorre tuttavia tenere presente che la velocità di assorbimento ed il corrispondente picco plasmatico possono subire delle variazioni in funzione della sede e della profondità della iniezione, della quantità di tessuto adiposo e della possibile precipitazione del farmaco a livello del sito di iniezione.

La disponibilità è compresa tra il 90 ed il 100%.

In seguito a somministrazione i.v. il diazepam raggiunge la concentrazione plasmatica di picco nei minuti immediatamente successivi alla iniezione.

Successivamente la caduta dei livelli plasmatici segue due fasi: una fase di distribuzione rapida (da 30 a 60 minuti) in cui le concentrazioni raggiungono dei valori sovrapponibili a quelli ottenuti dopo somministrazione orale, seguita da una fase di eliminazione più lenta.

La somministrazione per via rettale della soluzione iniettabile di diazepam nel bambino e nel lattante è seguita da un assorbimento molto rapido: la concentrazione plasmatica efficace viene infatti raggiunta in meno di 4 minuti.

#### *Legame con le proteine plasmatiche e distribuzione*

Il legame con le proteine plasmatiche del diazepam è pari al 98,6%.

In condizioni di steady-state il volume di distribuzione è di circa 55 litri.

Il diazepam, sostanza altamente liposolubile, attraversa rapidamente la barriera emato-meningea, la sua concentrazione nel liquor evolve parallelamente a quella della frazione libera plasmatica.

Immediatamente dopo la somministrazione endovenosa di diazepam e per circa un'ora, si osservano sedazione ed amnesia a differenza di quanto si verifica in seguito alla somministrazione di dosi sovrapponibili, ma per via orale.

Tali osservazioni riflettono la rapida distribuzione nel S.N.C. del diazepam somministrato i.v. e

la sua successiva redistribuzione.

Durante questo intervallo di tempo, in seguito alla somministrazione endovenosa le concentrazioni plasmatiche si riducono a circa metà dei valori massimi, mentre in seguito alla somministrazione orale le concentrazioni plasmatiche aumentano in conseguenza dell'assorbimento.

Il diazepam oltrepassa la barriera placentare. E' stato inoltre ritrovato nel latte materno.

#### **Metabolismo**

Il diazepam viene estesamente metabolizzato nell'organismo e solo lo 0,1% viene escreto come tale nelle urine.

Il metabolismo ossidativo di diazepam, che porta alla formazione di N-desmetildiazepam (nordiazepam), 3-idrossidiazepam (tenazepam) e di oxazepam, è mediato da CYP2C19 e CYP3A, isoenzimi del citocromo P450. Come dimostrato dagli studi *in vitro*, la reazione di idrossilazione è a carico principalmente dell'isoforma CYP3A, mentre la N-desmetilazione è mediata sia da CYP2C19 che da CYP3A. I risultati derivati da studi *in vivo* su soggetti volontari hanno confermato le osservazioni degli studi *in vitro*.

Oxazepam e tenazepam sono ulteriormente coniugati con l'acido glucuronico.

#### **Eliminazione**

La curva della concentrazione plasmatica nel tempo è bifasica, una fase iniziale rapida ed ampia di distribuzione con una emivita di circa tre ore seguita da una prolungata fase di eliminazione terminale (emivita 20-50 ore).

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2\beta}$ ) del metabolita attivo N-desmetildiazepam arriva fino a 100 ore a seconda dell'età e della funzionalità epatica. Il diazepam ed i suoi metaboliti sono eliminati principalmente nelle urine (circa il 70%) in forma libera o prevalentemente coniugata.

L'eliminazione può essere rallentata nei neonati, negli anziani ed in pazienti con malattie epatiche o renali, per cui è da tener presente che le concentrazioni plasmatiche richiederanno più tempo per raggiungere la situazione di steady state.

In condizioni di stato stazionario la clearance plasmatica è di circa 23 ml/min.

L'emivita di eliminazione ( $\beta$ ) del diazepam è di circa 32 ore.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### **Tossicità acuta**

Le prove di tossicità acuta hanno dato nelle specie testate valori di DL<sub>50</sub> da 720 a 1800 mg/kg dopo somministrazione orale e da 32 a 100 mg/kg se somministrato i.v.

<b>SPECIE</b>	<b>VIE DI SOMMINISTRAZIONE</b>	<b>DL50 (mg/kg)</b>
Topo	o.s.	720
Topo	i.v.	220
Topo	s.c.	800
Topo	i.v.	100
Ratto	p.o.	1800
Ratto	i.v.	32

#### **Tossicità cronica**

In prove di tossicità cronica condotte per periodi fino a 88 settimane con dosi elevate (nel cane 10-40 mg/kg/die, nella scimmia 5-40 mg/kg/die, nel ratto 320 mg/kg/die) il diazepam non ha dato luogo a manifestazioni patologiche a carico delle fondamentali funzioni biologiche di organi ed apparati, né ad alterazioni istologiche.

#### **Carcinogenicità**

La potenziale carcinogenicità di diazepam orale è stata studiata in diverse specie di roditori. Un aumento nell'incidenza di tumori epatocellulari si è riscontrata nel topo maschio. Non è stata osservata una crescita significativa nell'incidenza di tumori nel topo femmina, nei ratti, nei criceti o nei gerbilli.

#### **Mutagenicità**

Alcuni studi hanno dimostrato una scarsa evidenza di potenziale mutagenico ad alte concentrazioni che sono, comunque, molto al di sopra delle dosi terapeutiche negli esseri umani.

#### *Alterazione della fertilità*

Studi di riproduttività nei ratti hanno evidenziato una diminuzione nel numero di gravidanze e nel numero di nati vivi dopo somministrazione di dosi orali di 100 mg/kg/die prima e durante l'accoppiamento e nel corso della gestazione e dell'allattamento.

#### *Teratogenicità*

Diazepam Italfarmaco è risultato essere teratogeno nel topo a dosaggi di 45-50 mg/kg, 100 mg/kg e 140 mg/kg/die, così come nei criceti a dosaggi di 280 mg/kg. Al contrario questo medicinale non è stato riscontrato essere teratogeno a 80 e 300 mg/kg/die nei ratti e a 20 e 50 mg/kg/die nei conigli.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Alcool benzilico, etanolo, glicole propilenico, sodio benzoato, acido benzoico, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

In linea di principio Diazepam Italfarmaco deve essere iniettato da solo, poiché di solito è difficilmente compatibile con la maggior parte dei medicamenti.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiale di vetro ambrato.

Diazepam Italfarmaco 10 mg/2 ml soluzione iniettabile - 3 fiale da 2 ml

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ITALFARMACO S.p.A. - Viale Fulvio Testi, 330 - 20126 MILANO

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Diazepam Italfarmaco 10 mg/2 ml soluzione iniettabile - 3 fiale da 2 ml      AIC n. 030153023

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 08.11.1993, G.U. N. 115 del 17.12.1993

Rinnovo Dicembre 2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco