

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**VATRAN 2 mg – 5 mg – 10 mg Compresse
Diazepam**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VATRAN 2 mg compresse

VATRAN 5 mg compresse

VATRAN 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

COMPOSIZIONE	Una cpr 2 mg contiene	Una cpr 5 mg contiene	Una cpr 10 mg contiene
<u>Principio attivo</u> Diazepam	mg 2,00	mg 5,00	mg 10,00

Per gli eccipienti vedi 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

25 compresse divisibili da 2 – 5 – 10 mg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

1.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. Insonnia.

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Il trattamento dovrebbe essere iniziato con la dose consigliata più bassa.

La dose massima non deve essere superata.

Il paziente deve essere controllato regolarmente all'inizio del trattamento per diminuire, se necessario, la dose o la frequenza dell'assunzione per prevenire l'iperdosaggio dovuto all'accumulo.

Dosaggio

Dose media per pazienti adulti: 2-5 mg, due-tre volte al giorno.

Dose media per pazienti anziani o debilitati: 2 mg due volte al giorno.

Bambini: da 1 a 6 anni: 1 - 6 mg al giorno; da 6 a 14 anni: 6 -10 mg al giorno

Anziani e debilitati

La posologia va fissata entro limiti prudenziali attenendosi inizialmente alle dosi minime, per la reattività molto variabile che tali pazienti possono manifestare agli psicofarmaci.

In particolare si fa riferimento a soggetti con alterazioni cerebrali, specie arteriosclerotiche, o con insufficienza cardiorespiratoria.

Periodo di somministrazione

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa

Il trattamento deve essere il più breve possibile. Il paziente dovrebbe essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato deve essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento, generalmente, non dovrebbe superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento: in tal caso, ciò non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Insomnia

Il trattamento deve essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino a un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso ciò non dovrebbe avvenire senza rivalutazione delle condizioni del paziente.

Il farmaco deve essere assunto al momento di coricarsi.

4.3. CONTROINDICAZIONI

Miastenia gravis. Ipersensibilità alle benzodiazepine. Grave insufficienza respiratoria. Grave insufficienza epatica. Sindrome da apnea notturna.

4.4. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI PER L'USO

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 da 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.

Durata del trattamento:

La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile (vedere 4.2 Posologia e Modo di Somministrazione), e non dovrebbe superare otto-dodici 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.

Quando si usano benzodiazepine con una lunga durata di azione, quale diazepam è bene evitare il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con una durata di azione breve, poiché possono presentarsi sintomi da astinenza.

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

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 4.8 Effetti indesiderati).

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:

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

Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione). Egualmente, una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria. Le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono precipitare l'encefalopatia. 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.

4.5. INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'assunzione concomitante con alcool va evitata. 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.

Associazione con i deprimenti del SNC: l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto 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.

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

4.6. GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza.

Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il proprio Medico sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale;

se, per gravi motivi medici, il prodotto 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 da astinenza nel periodo postnatale. Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non dovrebbero 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 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

Sonnolenza, 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, oppure dopo aggiustamento della posologia.

Sono state segnalate occasionalmente altre reazioni avverse che comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido e reazioni a carico della cute, eccezionalmente ittero, ipotensione.

Amnesia:

Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici, il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

Depressione:

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente.

Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili 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 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

Può verificarsi dipendenza psichica.

È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

4.9. SOVRADOSAGGIO

Come per le 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 dell'iperdosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze.

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale dovrebbe essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza.

L'iperdosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte. Il "Flumazenil" può essere utile come antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Gruppo Farmacoterapeutico: N05BA01

Una vasta indagine preclinica e terapeutica documenta che il Diazepam, derivato benzodiazepinico, possiede un marcato e selettivo effetto ansiolitico-miorilassante-anticonvulsivante ed ipnoinducente.

L'attività sedativa e miorilassante, antiaggressiva, anticonvulsivante ed ipnoinducente è stata dimostrata in numerosi test nel ratto, nel topo, nel gatto e nella scimmia.

5.2. PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Diazepam viene rapidamente e completamente assorbito dal tratto gastrointestinale, con concentrazioni plasmatiche picco a 30-90 minuti dopo la somministrazione orale.

Diazepam ha un'emivita bifasica caratterizzata da una rapida fase di distribuzione iniziale seguita da una lunga fase terminale di eliminazione di 1 o 2 giorni.

Diazepam, metabolizzato nel fegato a metaboliti attivi: demetildiazepam, oxazepam e temazepam, viene escreto nelle urine principalmente sotto forma di metaboliti liberi o coniugati.

La vita media di Diazepam varia fra 20 e 50 ore ed è prolungata nei neonati, nelle persone anziane e nei pazienti con malattie renali od epatiche.

Oltre ad attraversare la barriera emato-cerebrale Diazepam ed i suoi metaboliti attraversano la barriera placentare e sono escreti nel latte materno.

Diazepam si lega estesamente alle proteine plasmatiche (98-99%).

5.3. DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

Le prove di tossicità acuta hanno permesso di stabilire nelle specie esaminate: ratto, topo, coniglio, valori di **DL₅₀** compresi fra 454 e 2425 mg/kg per somministrazione orale, fra 62 e 663 mg/kg per somministrazione intraperitoneale, fra 55 e 60 mg/kg per somministrazione endovenosa e > a 800 mg/kg per somministrazione sottocutanea.

Nelle prove di tossicità cronica condotte in varie specie animali: ratto, cane e scimmia, per una durata anche di 6 mesi, con dosi orali variabili nelle diverse specie e comprese fra 2,5 e 40 mg/kg, il solo effetto collaterale osservato era costituito da una certa sedazione con le dosi più alte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 LISTA DEGLI ECCIPIENTI

VATRAN 2 – 5 – 10 mg compresse

Lattosio

Cellulosa microgranulare

Olio di ricino idrogenato,

Talco

Magnesio stearato

Silice precipitata e

E127 *solo* per le compresse da 2 mg;

E 104 ed E 132 *solo* per le compresse da 10 mg.

6.2. INCOMPATIBILITÀ

Non note

- 6.3. **PERIODO di VALIDITÀ**
60 mesi
La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.
- 6.4. **SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE**
Nessuna
- 6.5. **NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE**
Per le compresse:
Blister opachi confezionati unitamente al foglio illustrativo, in astucci di cartone.
VATRAN 2 mg compresse - 25 compresse
VATRAN 5 mg compresse - 25 compresse
VATRAN 10 mg compresse - 25 compresse
- 6.6. **ISTRUZIONI PER L'USO E LA MANIPOLAZIONE**
Vedi Paragrafo 4.2: Posologia e modo di somministrazione.
7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
VALEAS s.p.a. – Industria Chimica e Farmaceutica – Via Vallisneri, 10 – 20133 Milano.
8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
VATRAN 2 mg compresse: AIC n. 020706014
VATRAN 5 mg compresse: AIC n. 020706026
VATRAN 10 mg compresse: AIC n. 020706038
9. **DATA DI RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Maggio 2010
10. **DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**
Ottobre 2011

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO relativo a
VATRAN Soluzione iniettabile

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vatran 10 mg soluzione iniettabile

Vatran 20 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

	Vatran 10 mg Soluzione iniettabile		Vatran 20 mg Soluzione iniettabile	
Una fiala contiene:				
<u>Principio attivo</u>				
Diazepam	mg	10	mg	20

Per gli eccipienti vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

3 Fiale da 10 e 20 mg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Stato di eccitazione psicomotoria (crisi ansiosa grave, delirium tremens).

Male epilettico.

Tetano.

Spasmi muscolari a genesi centrale.

Spasmi muscolari che accompagnano le affezioni reumatiche (mialgie, brachialgie, sindromi cervicali e lombari a genesi vertebrale e forme di reumatismo extra-articolare).

Ginecologia ed ostetricia: tossiemia pre-eclamptica, eclampsia, travaglio di parto (facilitazione all'espletamento).

Anestesiologia, chirurgia: premedicazione, induzione dell'anestesia, sedazione di base prima di iniziare manovre od interventi che comportano una marcata carica psicoemozionale.

4.2 Dose, modo e tempo di somministrazione

Si premette che per l'iniezione endovenosa è opportuno scegliere un vaso di calibro ampio, ad esempio la vena cubitale. L'iniezione deve essere praticata lentamente - circa 1 ml per minuto. In caso di iniezione troppo rapida o in una vena di calibro troppo piccolo esiste il rischio di tromboflebite.

Bisogna assolutamente evitare l'iniezione intra-arteriale, in quanto può provocare necrosi.

- **Stato di eccitazione psicomotoria (Crisi ansiosa grave, delirium tremens)**
Trattamento iniziale:
0,1-0,2 mg ev per kg di peso corporeo ogni 8 ore fino alla scomparsa della sintomatologia acuta. Il trattamento va poi continuato per via orale.
- **Male epilettico**
0,15 - 0,25 mg im o ev per kg di peso corporeo.
Ripetere la stessa dose, se necessario, a distanza di 30-60 minuti e procedere eventualmente a infusione, tenendo presente che la dose massima nelle 24 ore è di 3 mg per kg di peso corporeo.
- **Tetano**
Per risolvere gli spasmi muscolari:
0,1 - 0,3 mg per kg di peso corporeo per iniezione ev ad intervalli di 1-4 ore.
Talvolta è utile la somministrazione per infusione (3-4 mg per kg di peso corporeo nelle 24 ore) o per sonda naso-duodenale (alla stessa posologia).
- **Spasmi muscolari a genesi centrale**
Dose iniziale:
10 mg im una o due volte (bambini: 2-10 mg).
Continuare con la terapia orale.
- **Spasmi muscolari che accompagnano le affezioni reumatiche (mialgie, brachialgie, sindromi cervicali e lombari a genesi vertebrale e forme di reumatismo extraarticolare)**
Sintomatologia acuta:
Dose iniziale da 10 a 20 mg im, una-due volte al giorno, dopo miglioramento continuare con 5 mg per os, tre-quattro volte al giorno.
- **Ginecologia e ostetricia**
Tossiemia pre-eclamptica:
Trattamento iniziale: 10-20 mg ev: continuare il trattamento con 5-10 mg per via orale, tre volte al giorno.
Eclampsia:
Durante la crisi: 10-20 mg ev: continuare somministrando dosi da valutarsi in relazione alle necessità, sia per iniezione ev che per infusione, fino a dosi di 100 mg nelle 24 ore.
Travaglio di parto (facilitazione all'espletamento):
Da 10 a 20 mg per via im o rettale (eventualmente anche ev qualora siano presenti stati di forte eccitazione) quando la dilatazione è di 2-5 cm.

Da 10 a 20 mg ev facilitano gli interventi ostetrici come la sutura della episiotomia.

- **Anestesiologia, chirurgia**

Premedicazione:

10-20 mg im (bambini: 2,5-10 mg) 1 ora prima dell'intervento.

Induzione all'anestesia:

0,2-0,5 mg per kg di peso corporeo ev

Sedazione di base:

Prima di iniziare manovre di esplorazione funzionale o interventi diagnostici che comportano una marcata carica psicoemozionale (cardioversione, cateterismo cardiaco, endoscopia, esami radiologici, chirurgia minore, riduzione di lussazioni o fratture, biopsie): 10-30 mg ev (bambini 0,1-0,2 mg/kg di peso corporeo).

Per adattare nel modo migliore la posologia a ciascun paziente iniettare all'inizio 5 mg di *Vatran* e continuare con dosi iterative di 2,5 mg.

Osservare la reazione dei pazienti durante i 30 secondi successivi a ciascuna iniezione supplementare di 2,5 mg e continuare fino alla caduta delle palpebre.

Sia ben chiaro: la quantità somministrata non deve superare la dose di 0,35 mg per kg di peso corporeo.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal Medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

4.3 Controindicazioni

Accertata ipersensibilità al Diazepam, miastenia grave.

4.4 Avvertenze Speciali e speciali precauzioni per l'uso

Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, la posologia del *Vatran* va fissata in limiti prudenziali nei pazienti anziani, debilitati ed in quelli con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) o con insufficienza cardio-respiratoria.

I pazienti sotto trattamento con il Diazepam, così come con qualsiasi altro farmaco psicotropo, dovrebbero astenersi dal consumare bevande alcoliche mentre si trovano sotto l'effetto del medicamento, essendo imprevedibili le reazioni individuali.

Quando il Diazepam è somministrato ad alte dosi per un periodo prolungato, una farmacodipendenza può comparire nei malati predisposti, così come avviene con altri farmaci quali gli ipnotici, i sedativi e gli atarassici.

In caso di trattamento prolungato, è consigliabile procedere a controlli del quadro ematico e della funzionalità epatica.

Nella maggior parte dei casi che richiedono una terapia parenterale con Diazepam, è sufficiente iniettare il farmaco per via intramuscolare.

In queste circostanze bisogna tener presente che, al pari di molti altri farmaci, il Diazepam può aumentare l'attività della creatinin-fosfochinasi serica (al più tardi 12-24 ore dopo l'iniezione) solo quando viene somministrato per via intramuscolare. Bisogna tener conto di ciò nella diagnosi differenziale di infarto al miocardio.

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

Al pari di qualsiasi psicofarmaco, la posologia del Diazepam 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 dovrà come regola generale rinunciare per i trattamenti ambulatoriali alla somministrazione parenterale (fanno eccezione i casi di urgenza, per esempio infarto del miocardio, iniezione intramuscolare; stati convulsivi, iniezione endovenosa).

In ambiente ospedaliero, tali pazienti possono essere trattati per via parenterale; in caso di iniezione endovenosa, le dosi dovranno essere ridotte, e l'iniezione praticata lentamente.

Poiché il Diazepam può provocare, come già riscontrato, 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.

Attenzione: per l'uso leggere attentamente il foglio illustrativo.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

4.5 Interazioni

Se associato a farmaci ad attività centrale come neurolettici, tranquillanti, antidepressivi, ipnotici, analgesici ed anestetici, il Diazepam può rinforzarne l'azione sedativa. Questo potenziamento è talvolta utilizzato a scopi terapeutici.

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del Medico ad evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza.

Nell'ulteriore periodo il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del Medico.

In particolare la somministrazione negli ultimi tre mesi di gravidanza o durante il travaglio è permessa solamente dietro stretta indicazione medica in quanto per l'azione farmacologica del prodotto sono possibili effetti sul neonato come: ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria.

I bambini nati da madri che hanno impiegato le benzodiazepine in modo cronico durante gli ultimi stadi della gravidanza possono avere sviluppato dipendenza fisica.

Inoltre come altri farmaci ad attività depressiva sul sistema nervoso centrale, il Diazepam può provocare modificazioni caratteristiche della frequenza cardiaca del feto (scomparsa delle variazioni brevi di questa frequenza) allorché sia somministrato alla madre.

Ciò non è dannoso per il feto. Occorre tuttavia 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 del Diazepam.

Poiché il Diazepam passa nel latte materno, è opportuno interrompere l'allattamento al seno se il prodotto deve essere preso regolarmente.

4.7 Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

In base alle modalità d'impiego, alla dose ed alla sensibilità individuale il Diazepam, come gli altri farmaci del medesimo tipo di azione, può influenzare la capacità di reazione (per esempio nell'attitudine alla guida di un veicolo, nel comportamento nella circolazione stradale, nell'operare su macchinari che richiedono particolare attenzione).

I pazienti trattati ambulatoriamente con il Diazepam 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 che non debbono guidare un veicolo durante la giornata (cioè per lo meno nelle 12 ore successive alla somministrazione del farmaco).

4.8 Effetti indesiderati

Il Diazepam è ben tollerato. Se la posologia non viene adattata alle esigenze individuali, possono comparire tuttavia effetti secondari dovuti ad un'eccessiva sedazione e a rilassamento muscolare (sonnolenza, senso di fatica, vertigini e debolezza muscolare); in rari casi si osserva atassia.

Si tratta di segni di un surdosaggio relativo, che spariscono o spontaneamente in pochi giorni oppure dopo aggiustamento della posologia.

Altrettanto può dirsi di altri disturbi occasionali, quali ipotensione, depressione, tremori, eruzioni cutanee, diplopia, eccezionalmente ittero.

Per via parenterale il Diazepam non provoca in genere modificazioni significative della pressione arteriosa, del polso e del respiro. Tuttavia sono stati segnalati leggeri abbassamenti della pressione che solo raramente hanno superato i 20 mmHg per i valori sistolici ed i 10 mmHg per quelli diastolici.

Molto rare sono le segnalazioni di compromissione della funzione respiratoria: queste manifestazioni sono risultate in genere di breve durata e si sono riscontrate soprattutto dopo iniezione endovenosa, in particolare in pazienti arteriosclerotici o in malati che presentavano già

un'insufficienza respiratoria. Nella maggior parte di questi casi, si trattava di pazienti ai quali erano state somministrate dosi troppo elevate o nei quali l'iniezione era stata praticata troppo rapidamente. L'iniezione endovenosa può anche provocare occasionalmente singhiozzo. Ipotonia e ipotermia sono state osservate in neonati la cui madre aveva ricevuto durante il parto le più alte dosi indicate per la tossiemia pre-eclampica e per l'eclampsia.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi da sovradosaggio sono rappresentati da sonno molto profondo o coma.

Il trattamento è sintomatico: pertanto vengono adottate le misure abituali utilizzate per il trattamento di sovradosaggio da sostanze aventi un effetto depressivo sul sistema nervoso centrale.

In terapia intensiva occorre porre particolare attenzione alle funzioni respiratorie e cardiovascolari.

Flumazenil può essere usato come antidoto.

5 INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: N05BA01

Una vasta indagine preclinica e terapeutica documenta che il Diazepam, derivato benzodiazepinico, che costituisce il principio attivo di *Vatran*, possiede un marcato e selettivo effetto ansiolitico-miorilassante-anticonvulsivante ed ipnoinducente.

L'attività sedativa e miorilassante, antiaggressiva, anticonvulsivante ed ipnoinducente è stata dimostrata in numerosi test nel ratto, nel topo, nel gatto e nella scimmia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Diazepam viene rapidamente e completamente assorbito dal tratto gastrointestinale, con concentrazioni plasmatiche picco a 30-90 minuti dopo la somministrazione orale.

Diazepam viene estesamente metabolizzato nel fegato ed i suoi principali metaboliti sono: demetildiazepam, oxazepam e temazepam. Viene escreto nelle urine principalmente sotto forma di metaboliti, liberi o coniugati. La vita media di Diazepam varia fra 20 e 50 ore ed è prolungata nei neonati, nelle persone anziane e nei pazienti con malattie renali od epatiche.

Oltre ad attraversare la barriera emato-cerebrale Diazepam ed i suoi metaboliti attraversano la barriera placentare e sono escreti nel latte materno.

Diazepam si lega estesamente alle proteine plasmatiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove di tossicità acuta hanno permesso di stabilire nelle specie esaminate: ratto, topo, coniglio, valori di **DL₅₀** compresi fra 454 e 2.425 mg/kg per somministrazione orale, fra 62 e 663 mg/kg per somministrazione intraperitoneale, fra 55 e 60 mg/kg per somministrazione endovenosa e > a 800 mg/kg per somministrazione sottocutanea.

Nelle prove di tossicità cronica condotte in varie specie animali: ratto, cane e scimmia, per una durata anche di 6 mesi, con dosi orali variabili nelle diverse specie e comprese fra 2,5 e 40 mg/kg, il solo effetto collaterale osservato era costituito da una certa sedazione con le dosi più alte.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Glicole propilenico, Polietilenglicole monotetraidrofurfuril etere, Alcool, Sodio fosfato monobasico, Sodio fosfato, Sodio cloruro, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

La soluzione iniettabile di *Vatran* deve essere sempre somministrata da sola, in quanto essa è incompatibile con le soluzioni acquose di altri medicinali: non possono venire praticate iniezioni combinate in quanto si ha precipitazione del Diazepam. In una soluzione glucosata al 5 o 10% o in una soluzione isotonica di cloruro di sodio, il Diazepam resta in soluzione senza precipitare per un periodo sufficientemente lungo se si procede nel modo seguente: i contenuti delle *fiale* (non più di 4 ml) devono essere aggiunti rapidamente mescolando bene al volume totale della soluzione per infusione, che deve essere di almeno 250 ml, e l'infusione deve cominciare immediatamente.

6.3 Validità

36 mesi.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e composizione del contenitore

Fiale di vetro giallo neutro da 2 ml per le fiale da 10 mg e da 2,5 ml per le fiale da 20 mg confezionate, unitamente al foglio illustrativo ed alla seghetta, in astucci di cartone.

6.6 Istruzione e modo d'uso

Nessuna.

7 NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA COMMERCIALIZZAZIONE

VALEAS s.p.a. - Industria Chimica e Farmaceutica - Via Vallisneri 10 - 20133 Milano.

8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALLA COMMERCIALIZZAZIONE, CONFEZIONE E RELATIVO PREZZO

<i>Vatran 10 mg soluzione iniettabile:</i>	020706077	<i>Prezzo:</i>
<i>Vatran 20 mg soluzione iniettabile:</i>	020706103	<i>Prezzo:</i>

9 DATA DI RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2000

10 TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90

Tabella V

11 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta.

12 DATA DELLA REVISIONE (PARZIALE) DEL TESTO

Giugno 2002