

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIAZEPAM EG 10 mg/2 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene: diazepam 10 mg

Eccipienti con effetti noti: alcool benzilico, etanolo, glicole propilenico, sodio benzoato, acido benzoico.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 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 EG 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 EG.
- Tetano.
- Convulsioni febbrili del bambino di età superiore a 2 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

- Stati di agitazione: 1-2 fiale (10-20 mg) di DIAZEPAM EG 3 volte al giorno per via intramuscolare o endovenosa, fino a scomparsa dei sintomi acuti.
- Stato di male epilettico: dose iniziale 1-2 fiale (10-20 mg) per via endovenosa; nelle ore successive, a seconda della necessità, 2 fiale (20 mg) per via intramuscolare o in infusione endovenosa lenta.
- Spasmi muscolari: una fiala (10 mg) 1-2 volte per via intramuscolare.
- Tetano: una fiala (10 mg) di DIAZEPAM EG per via endovenosa annulla lo stato spastico per ore 8 circa.
- Convulsioni febbrili del bambino di età superiore a 2 anni: 0,5 mg /kg fino ad un massimo di 10 mg (1 fiala) per clisma rettale; una sola somministrazione è in genere sufficiente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al diazepam, ad altre benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Miastenia grave.

Insufficienza respiratoria severa.

Insufficienza epatica severa, acuta o cronica.

Sindrome da apnea notturna.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso concomitante di DIAZEPAM EG con alcool e/o con farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale deve essere evitato, poiché potrebbe aumentare gli effetti clinici di DIAZEPAM EG, tra i quali possibile sedazione profonda e depressione respiratoria e/o cardiovascolare clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.5). DIAZEPAM EG 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 EG deve essere evitato, eccetto in caso di necessità di trattamento di crisi acute di astinenza.

Soggetti predisposti, se trattati con diazepam a dosi elevate e per periodi prolungati, possono presentare dipendenza, così come avviene con gli altri farmaci ad attività ipnotica, sedativa ed atarassica.

L'uso di DIAZEPAM EG per un periodo di tempo prolungato può determinare una diminuzione della risposta agli effetti delle benzodiazepine. Le benzodiazepine ai dosaggi terapeutici possono provocare amnesia anterograda, con aumento del rischio a dosaggi più elevati. Gli effetti amnestici possono essere associati ad un comportamento inappropriato. Si deve utilizzare un dosaggio più basso per pazienti anziani e debilitati. In pazienti con ridotta funzionalità epatica o renale si devono seguire le precauzioni normalmente adottate per il trattamento di tali soggetti. DIAZEPAM EG è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica severa, acuta o cronica, in quanto possono precipitare l'encefalopatia (vedere paragrafo 4.3).

Nei malati anziani ed in quelli con labilità cardio-circolatoria, è necessario ricorrere con prudenza alla somministrazione parenterale di DIAZEPAM EG, soprattutto per via endovenosa.

I pazienti trattati ambulatorialmente con DIAZEPAM EG 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).

Al pari di qualsiasi psicofarmaco, la posologia di DIAZEPAM EG 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 EG 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.

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

Rischio da uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di DIAZEPAM EG e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine come DIAZEPAM EG farmaci correlati ad essi con oppioidi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere DIAZEPAM EG in concomitanza con oppioidi, si deve usare la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche la raccomandazione generale sulla dose al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi si prende cura di loro (se del caso) di essere a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione endovena

Diazepam può essere assorbito attraverso le sacche di infusione di plastica e i set di infusione contenenti PVC con una riduzione della concentrazione di diazepam del 50% o più in particolare quando una volta preparate le sacche queste ultime vengono conservate per 24 ore in condizioni ambientali di caldo, oppure quando vengono utilizzati un lungo set di tubi o un ritmo di infusione lento. Le sacche contenenti PVC e i set di infusione dovrebbero essere evitati per l'infusione di diazepam. Poiché i componenti del PVC possono assorbire una parte del contenuto in diazepam nelle soluzioni, adeguamenti nel dosaggio possono essere necessari quando si passa da sacche e set di infusione contenenti PVC a sacche e set di infusione senza PVC. L'iniezione endovenosa deve essere praticata lentamente (1 ml = 5 mg /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 EG, è sufficiente iniettare il prodotto per via intramuscolare. In queste circostanze bisogna tener presente che, al pari di molti farmaci, DIAZEPAM EG può aumentare l'attività della creatinfosfochinasi serica (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.

Poiché non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nei bambini sotto i 6 mesi, DIAZEPAM EG 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:

Etanolo: Questo medicinale contiene 220 mg di alcol (etanolo) in ogni fiala. La quantità in ogni fiala di questo medicinale è equivalente a meno di 6 ml di birra o 3 ml di vino.

La quantità di alcol in questo medicinale non sembra avere effetto su adulti e adolescenti e i suoi effetti nei bambini non sono evidenti. Potrebbero verificarsi alcuni effetti nei bambini piccoli, per esempio sentirsi assonnati. L'alcol in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

Da tenere in considerazione in caso di dipendenza da alcol, nelle donne in gravidanza o in allattamento.

Acido benzoico e sodio benzoato: questo medicinale contiene 2,4 mg di acido benzoico e 97,6 mg di sodio benzoato per fiala. e pertanto può aumentare il rischio di ittero nei neonati.

Alcool benzilico: questo medicinale contiene 31,4 mg/ di alcool benzilico per fiala. Per la presenza di alcool benzilico, questo medicinale non deve essere dato 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 fino a 3 anni di età.

La somministrazione endovenosa di alcool benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcool benzilico per cui si manifesta la tossicità.

Questo medicinale contiene 828 mg di propilene glicole per fiala. La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei bambini con meno di 5 anni di età. Sebbene propilene glicole non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di propilene glicole a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso. Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

Questo medicinale contiene circa 30 mg di sodio per dose da 20 mg (2 fiale) equivalente a 1,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I substrati che modulano l'attività del CYP2C19 e del CYP3A, isoenzimi del citocromo P450 che regolano il metabolismo ossidativo di diazepam, possono alterare potenzialmente la farmacocinetica di diazepam (vedere paragrafo 5.2). Farmaci quali cimetidina, ketoconazolo, fluvoxamina, fluoxetina ed omeprazolo, inibitori del CYP2C19 e del CYP3A, possono portare ad un'azione sedativa aumentata e prolungata. Maggiori effetti sulla sedazione, sulla respirazione e sull'emodinamica, possono avvenire quando DIAZEPAM EG è co-somministrato con alcuni farmaci ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale, quali ad esempio antipsicotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, ipnotici, antiepilettici, analgesici narcotici, anestetici e antistaminici sedativi o alcool. L'alcool deve essere evitato nei pazienti che stanno assumendo DIAZEPAM EG (vedere paragrafo 4.4). Per le avvertenze relative ad altre attività depressive sul sistema nervoso centrale, tra le quali quella dell'alcool, vedere paragrafo 4.9. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari: vedere paragrafo 4.7.

Oppioidi:

L'uso concomitante di farmaci sedativi quali benzodiazepine come DIAZEPAM EG o farmaci correlati ad essi, insieme ad oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte, a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Come altri farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale, DIAZEPAM EG può provocare nel feto modificazioni caratteristiche della frequenza cardiaca (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 di DIAZEPAM EG.

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza. 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 di astinenza nel periodo postnatale.

Poiché il principio attivo di DIAZEPAM EG passa nel latte materno, è opportuno interrompere l'allattamento al seno se il prodotto deve essere preso regolarmente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In base alle modalità d'impiego, alla dose ed alla sensibilità individuale DIAZEPAM EG, 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).

4.8 Effetti indesiderati

Se la posologia non viene adattata alle esigenze individuali, possono comparire effetti secondari, dovuti ad una eccessiva sedazione e a rilassamento muscolare. Gli effetti indesiderati più comuni sono sonnolenza, senso di fatica, vertigini e debolezza muscolare; essi sono generalmente correlati alla dose. Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni.

Esperienza successiva alla commercializzazione

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 un comportamento inappropriato.

Disturbi psichiatrici: è noto che durante il trattamento con le benzodiazepine si possono verificare reazioni paradossali 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: cadute e fratture. Il rischio di cadute e fratture è aumentato in pazienti che assumono in concomitanza sedativi (incluse bevande alcoliche) e nei pazienti anziani.

Patologie gastrointestinali: nausea, secchezza della bocca 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, può verificarsi depressione cardiorespiratoria se DIAZEPAM EG viene somministrato per via rettale.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le benzodiazepine causano comunemente sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo. Un sovradosaggio di DIAZEPAM EG, 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 cardiorespiratori 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. 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 al flumazenil.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ansiolitici, derivati delle benzodiazepine, codice ATC: N05BA01

Gli effetti del diazepam al pari delle altre benzodiazepine sono mediati da recettori specifici localizzati sulle membrane dei neuroni in numerose aree del S.N.C.

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 S.N.C. 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.

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 ridistribuzione. 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. È 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-dismetildiazepam (nordiazepam), 3-idrossidiazepam (tenazepam) e di oxazepam, è mediato da CYP2C19 e CYP3A, isoenzimi del citocromo P450. Come dimostrato degli studi in vitro, la reazione di idrossilazione è a carico principalmente dell'isoforma CYP3A mentre la N-dimetilazione è mediata sia dal CYP2C19 che dal 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-dismetildiazepam 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 (β) del diazepam è di circa 32 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Specie	Vie di somministrazione	LD50 (mg/kg)
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.

Carcinogenità

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 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 96%, glicole propilenico, sodio benzoato, acido benzoico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In linea di principio DIAZEPAM EG deve essere iniettato da solo, poiché di solito è difficilmente compatibile con la maggior parte dei medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

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

La soluzione iniettabile di DIAZEPAM EG resta stabile in soluzione glucosata al 5 o al 10%, come pure in soluzione isotonica di cloruro di sodio, se ci si attiene al seguente accorgimento: la soluzione contenuta nelle fiale di DIAZEPAM EG (non più di 4 ml = 2 fiale) va aggiunta rapidamente al volume totale del liquido di perfusione (che non deve essere inferiore a 250 ml) e la perfusione iniziata immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C al riparo dalla luce nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro, alloggiate in contenitore di materiale plastico e racchiuse, unitamente al foglio illustrativo, nell'astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DIAZEPAM EG 10 mg/2 ml soluzione iniettabile, 3 fiale 10 mg/ 2 ml AIC n. 036976025

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24 Maggio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIAZEPAM EG 5 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml (25 gocce) di soluzione contiene:

Principio attivo:

Diazepam 5 mg.

Eccipienti con effetto noto: etanolo; glicole propilenico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 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 o sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile. Il paziente dovrebbe essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato dovrebbe 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 rendersi necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso, non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Insonnia

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino ad 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 caso affermativo, non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Il trattamento dovrebbe essere iniziato con la dose consigliata più bassa. La dose massima non dovrebbe essere superata.

Nel trattamento dell'insonnia il farmaco dovrebbe essere assunto appena prima di andare a letto.

Il paziente dovrebbe 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.

Dose media dei pazienti adulti: da 2 mg (2 mg corrispondono a 10 gocce) due-tre volte al giorno a 5 mg (5 mg corrispondono a 25 gocce) una-due volte al giorno.

Pazienti anziani o debilitati: 2 mg due volte al giorno (2 mg corrispondono a 10 gocce).

Trattamento ospedaliero degli stati di ansia: 10 – 20 mg tre volte al giorno.

Bambini: sino a 3 anni; 1-6 mg (5-30 gocce al giorno).

da 4 a 14 anni; 4-12 mg al giorno (20 – 60 gocce al giorno)
Le gocce di DIAZEPAM EG vanno diluite in acqua o altra bevanda.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al diazepam, ad altre benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Miastenia gravis
insufficienza respiratoria grave,
insufficienza epatica severa, acuta o cronica
sindrome da apnea notturna.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, la posologia di DIAZEPAM EG va fissata entro limiti prudenziali nei pazienti anziani o debilitati ed in quelli con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) o con insufficienza cardiorespiratoria.

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

Durata del trattamento.

La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile (vedere "paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione e non dovrebbe superare le quattro settimane per l'insonnia ed 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 presentarsi alla sospensione del medicinale. Ci sono elementi per prevedere che nel caso di benzodiazepine con una breve durata 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 di 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 di astinenza.

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 paragrafo 4.8).

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.

Rischio da uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di DIAZEPAM EG e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine come DIAZEPAM EG o farmaci correlati ad essi con oppioidi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere DIAZEPAM EG in concomitanza con oppioidi, si deve usare la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche la raccomandazione generale sulla dose al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi si prende cura di loro (se del caso) di essere a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali di pazienti

Età pediatrica

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

Anziani

Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2). Egualmente, una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Insufficienza epatica e renale

In pazienti con ridotta funzionalità epatica o renale si devono seguire le precauzioni normalmente adottate per il trattamento di tali soggetti. Le benzodiazepine sono controindicate nei pazienti con insufficienza epatica severa, acuta o cronica, in quanto possono precipitare l'encefalopatia (vedere paragrafo 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.

Si deve utilizzare un dosaggio più basso per pazienti debilitati.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Questo medicinale contiene fino a 192 mg di alcol (etanolo) per dose da 10 mg (50 gocce). La quantità in 10 mg di questo medicinale è equivalente a meno di 4,8 ml di birra o 2 ml di vino. La quantità di alcol in questo

medicinale non sembra avere effetto su adulti e adolescenti e i suoi effetti nei bambini non sono evidenti. Potrebbero verificarsi alcuni effetti nei bambini piccoli per esempio sentirsi assonnati. Da tenere in considerazione in caso di dipendenza da alcol, nelle donne in gravidanza o in allattamento. L'alcol in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Questo medicinale contiene fino a 1200 mg di propilene glicole per dose da 50 gocce (10 mg di diazepam). La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei bambini con meno di 5 anni di età. Sebbene propilene glicole non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di propilene glicole a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso. Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 depressivi 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.

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderati da 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 del CYP3A, isoenzimi del citocromo P450 che regolano il metabolismo ossidativo di diazepam, possono alterare potenzialmente la farmacocinetica di diazepam (vedere paragrafo 5.2). Farmaci quali cimetidina, ketoconazolo, fluvoxamina, fluoxetina ed omeprazolo, inibitori del CYP2C19 e del 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.

Oppioidi:

L'uso concomitante di farmaci sedativi quali benzodiazepine come DIAZEPAM EG o farmaci correlati ad essi, insieme ad oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte, a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Se DIAZEPAM EG viene prescritto ad una donna in età fertile, questa deve essere avvertita di contattare il medico per la sospensione del trattamento nel caso si intenda iniziare una gravidanza o si sospetti di essere incinta.

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza.

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 veicoli e sull'uso di 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 paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

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 della libido e reazioni a carico della cute.

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 paragrafo 4.4).

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 paragrafo 4.4). Può verificarsi dipendenza psichica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Esperienza successiva alla commercializzazione

Patologie del sistema nervoso: atassia, disartria, difficoltà di espressione verbale, cefalea, tremori, capogiri.

Disturbi psichiatrici: è noto che durante il trattamento con le benzodiazepine si possono verificare reazioni paradose 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: cadute e fratture. Il rischio di cadute e fratture è aumentato in pazienti che assumono in concomitanza sedativi (incluse bevande alcoliche) e nei pazienti anziani.

Patologie gastrointestinali: nausea, secchezza della bocca 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.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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

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, il diazepam determina risoluzione dell'ansia e stabilizzazione neurovegetativa e migliora la disposizione del sonno. Grazie ad un controllo della riflessività spinale, il diazepam procura inoltre a dosi adeguate un netto rilassamento della muscolatura scheletrica.

Le prove volte a valutare l'attività anticonvulsivante del diazepam hanno dato i seguenti risultati:

ratto: DE50 nel bloccare le convulsioni da isoniazide: 0,14 μ M/kg;

ratto: DE50 nel bloccare le convulsioni da picrotossina: 1 μ M/kg.

Per quanto riguarda l'attività miorilassante, una dose di 1,6 mg/kg i.v. è in grado di ridurre o eliminare la rigidità del gatto decerebrato.

L'attività anti-ansia, misurata come capacità di risolvere una situazione di conflitto sperimentalmente indotta nel ratto, ha una DE50 di 10 mg/kg, mentre sono necessari ben 67 mg/kg per avere una inibizione psicomotoria specifica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento.

Il Diazepam è assorbito in modo rapido e completo nel tratto gastrointestinale ed il picco di concentrazione plasmatica si verifica da 30 a 90 minuti dopo l'assunzione per via orale.

Distribuzione.

Il Diazepam ed i suoi metabolici presentano un elevato legame con le proteine plasmatiche (diazepam: 98%); essi attraversano la barriera ematoencefalica e quella placentare e si ritrovano anche nel latte in concentrazioni pari a circa un decimo di quelle del plasma materno.

Il volume di distribuzione allo steady-state è pari a 0,8-1,0 l/kg.

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-dismetildiazepam (nordiazepam), 3-idrossidiazepam (tenazepam) e di oxazepam, è mediato da CYP2C19 e dal CYP3A, isoenzimi del citocromo P450. Come dimostrato degli studi in vitro, la reazione di idrossilazione è a carico principalmente dell'isoforma CYP3A mentre la N-dismetilazione 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 3 ore seguita da una prolungata fase di eliminazione terminale (emivita 20-50 ore).

L'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2 \beta}$) del metabolita attivo N-dimetildiazepam 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 tenere 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 (β) del diazepam è di circa 32 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove di tossicità acuta hanno dato nelle specie testate valori di DL50 da 720 a 1800 mg/kg dopo somministrazione orale e da 32 a 100 mg/kg se somministrato i.v.

In prove di tossicità cronica condotte per più di 6 mesi con dosi elevate (nel cane 10-40 mg, nella scimmia 5-40 mg, nel ratto 320 mg/kg al giorno), il diazepam non ha dato luogo a manifestazioni patologiche a carico delle fondamentali funzioni biologiche di organi ed apparati, né ad alterazioni istologiche.

Carcinogenità

La potenziale carcinogenicità di diazepam orale è stata studiata in diverse specie di roditori. Un aumento nell'incidenza di tumori epatocellulari si è riscontrato 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

Il diazepam 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

Etanolo 96%; Glicerolo 85%; Saccarina sodica; Glicole propilenico; Aroma arancia/limone; Eritrosina (E 127); Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Utilizzare il prodotto entro 3 mesi dalla prima apertura del flacone, il prodotto eccedente deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DIAZEPAM EG si presenta in un flaconcino di vetro da 20 ml racchiuso in un astuccio di cartone assieme al foglietto illustrativo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Modo di impiego del flacone contagocce: per erogare la dose corretta di farmaco è necessario tenere il flacone in posizione verticale con l'apertura rivolta verso il basso. Se il liquido non scende, è bene agitare il flacone o capovolgerlo più volte e ripetere l'operazione di erogazione come sopra indicato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DIAZEPAM EG 5 mg/ml gocce orali, soluzione, flacone 20 ml A.I.C. n. 036976013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24 Maggio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO