

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diazepam EG STADA 2 mg compresse
Diazepam EG STADA 5 mg compresse
Diazepam EG STADA 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di diazepam.
Ogni compressa contiene 5 mg di diazepam.
Ogni compressa contiene 10 mg di diazepam.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 159,70 mg di lattosio.
Ogni compressa contiene 156,85 mg di lattosio.
Ogni compressa contiene 152,10 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa

Compresse di colore variabile tra bianco e biancastro, piatte, rotonde (diametro 8,0 mm), con "2" impresso su un lato e con linea di frattura sull'altro lato.
Compresse di colore variabile tra bianco e biancastro, piatte, rotonde (diametro 8,0 mm), con "5" impresso su un lato e con linea di frattura sull'altro lato.
Compresse di colore variabile tra bianco e biancastro, piatte, rotonde (diametro 8,0 mm), con "10" impresso su un lato e con linea di frattura sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

- Trattamento sintomatico dell'ansia
Le benzodiazepine sono indicate solamente nei casi di disturbo grave, debilitante o tale da causare profondo malessere.
- Trattamento sintomatico della sindrome da astinenza da alcol

Adulti e bambini con più di 6 anni

- Trattamento sintomatico dello spasmo muscolare scheletrico (infiammazione dei muscoli o delle articolazioni, trauma), compresa spasticità causata da disturbi del neurone motorio superiore (come paralisi cerebrale, paraplegia, nonché atetosi e sindrome della persona rigida).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose deve essere adattata ad ogni particolare condizione. Il trattamento deve iniziare con la dose efficace più bassa, da aumentare poi gradualmente fino al raggiungimento dell'effetto ottimale.

Adulti

Ansia

- Dose abituale: da 2 mg a 5 mg di diazepam due o tre volte al giorno.
- Dose massima: nei casi più gravi la dose può essere aumentata in modo incrementale fino a 30 mg di diazepam al giorno divisi in 2-4 dosi. Adattata su base individuale.
- Deve essere utilizzata la dose più bassa in grado di controllare i sintomi.
- Il trattamento non deve essere proseguito a dose piena per oltre 4 settimane.
- Non si raccomanda l'uso cronico a lungo termine.
- Il trattamento deve sempre essere sospeso riducendo gradualmente la dose. È possibile che il periodo di riduzione delle dosi sia più lungo in pazienti che hanno assunto benzodiazepine per un periodo prolungato.

Controllo degli spasmi muscolari

- Spasmi muscolari: Fino a 15 mg di diazepam al giorno suddivisi in 2-4 dosi.
- Gestione della spasticità del neurone motorio superiore (come la paralisi cerebrale) in casi selezionati: se necessario, la dose può essere titolata fino a un massimo di 60 mg di diazepam al giorno suddivisi in 3-4 dosi.

Sintomi da astinenza alcolica

- Da 5 mg a 20 mg di diazepam, da ripetersi una volta entro 2-4 ore se necessario, oppure 10 mg di diazepam tre o quattro volte il primo giorno. Dopo il primo giorno, la dose viene generalmente ridotta a 5 mg di diazepam tre o quattro volte al giorno, secondo necessità.
- Nei casi più gravi, può essere utilizzato il metodo della dose di carico che consiste nella somministrazione iniziale di 10 mg di diazepam ogni ora fino a quando il paziente non sia leggermente sedato e asintomatico, solitamente fino al raggiungimento di 50-80 mg. Il trattamento deve avvenire in ambiente ospedaliero e il paziente deve essere adeguatamente monitorato.

Popolazioni speciali

I soggetti che appartengono ai seguenti gruppi di pazienti devono essere controllati regolarmente all'inizio del trattamento. Il monitoraggio durante il trattamento è essenziale al fine di ridurre al minimo la dose e/o la frequenza di somministrazione, in modo da prevenire il sovradosaggio da accumulo, come nei bambini e negli adolescenti, nei pazienti anziani e nei pazienti con funzionalità epatica compromessa.

Popolazione pediatrica

Bambini oltre i 6 anni di età e adolescenti

La somministrazione nei bambini di età superiore ai 6 anni e negli adolescenti deve essere effettuata solo per ragioni mediche impellenti. È possibile che l'emivita sia estesa nei bambini. Il regime posologico deve essere ridotto e devono essere eseguiti aggiustamenti su base individuale.

- Dose abituale: 0,1-0,3 mg/kg di peso corporeo al giorno suddivisi in 2 o 4 dosi. Il trattamento deve essere iniziato con la dose più bassa possibile e aumentato gradualmente se necessario e tollerato.

Bambini di età inferiore ai 6 anni

Si sconsiglia la somministrazione di Diazepam EG STADA a bambini di età inferiore a 6 anni a causa di possibili difficoltà di deglutizione. Per i bambini più piccoli possono essere disponibili forme farmaceutiche più adatte.

Tuttavia, se viene presa in considerazione una somministrazione nei bambini di età inferiore ai 6 anni, la stessa deve essere effettuata solo dopo decisione e sotto stretto controllo di uno specialista (pediatra, neurologo, psichiatra, anestesista e rianimatore) che determinerà la dose.

Anziani

Il trattamento deve essere iniziato con la dose più bassa possibile (da 2 a 2,5 mg, una o due volte al giorno) che deve essere aumentata gradualmente se necessario e tollerata.

Questi pazienti devono essere controllati regolarmente all'inizio del trattamento, al fine di ridurre al minimo il dosaggio e/o la frequenza di somministrazione in modo da prevenire il sovradosaggio da accumulo.

Compromissione renale

Non è di norma necessaria alcuna modifica di dosaggio. Tuttavia, si deve usare cautela quando pazienti con compromessa funzionalità renale vengono trattati con diazepam.

Bisogna evitare l'impiego di benzodiazepine con metaboliti attivi, come il diazepam, nei pazienti con nefropatia in stadio terminale.

Compromissione epatica

Questi pazienti devono ricevere una dose ridotta ed essere controllati regolarmente all'inizio del trattamento, al fine di aggiustare la dose e la frequenza di somministrazione in modo da prevenire il sovradosaggio da accumulo.

I pazienti con compromissione epatica grave non devono essere trattati con diazepam a causa del rischio di encefalopatia epatica (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti sovrappeso

Diversi studi hanno dimostrato che la cinetica è modificata nei pazienti sovrappeso, rispetto ai normopeso. I pazienti sovrappeso richiedono tempi di trattamento significativamente più lunghi rispetto ai pazienti di peso normale, prima che si verifichi l'effetto massimo del farmaco nel trattamento a lungo termine. Allo stesso modo, l'effetto terapeutico e gli effetti indesiderati, compresi i sintomi da astinenza, possono manifestarsi per periodi più lunghi dopo l'interruzione del trattamento a lungo termine per i pazienti sovrappeso (vedere paragrafo 5.2).

Durata del trattamento

La durata del trattamento dell'ansia deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.4). Il paziente deve essere rivalutato regolarmente al fine di determinare la necessità di continuare il trattamento, soprattutto nel caso in cui il paziente sia asintomatico. La durata complessiva del trattamento non deve in genere superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinate situazioni, può rendersi necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso, è necessaria una rivalutazione delle condizioni del paziente.

L'efficacia del trattamento a lungo termine (>6 mesi) non è stata valutata in studi clinici sistematici.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Questo medicinale deve essere generalmente assunto nel pomeriggio o alla sera.

Riduzione graduale della dose

Il trattamento deve sempre essere sospeso riducendo gradualmente la dose. È possibile che il periodo di riduzione delle dosi sia più lungo in pazienti che hanno assunto benzodiazepine per un periodo prolungato.

4.3 Controindicazioni

Il diazepam è controindicato in pazienti con

- ipersensibilità al diazepam o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- miastenia gravis;
- grave insufficienza respiratoria;
- sindrome di apnea del sonno;
- insufficienza epatica grave (rischio di encefalopatia).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le benzodiazepine non devono essere utilizzate da sole per il trattamento della depressione o dell'ansia associata a depressione (in tali pazienti potrebbero aumentare le tendenze suicidarie).

Amnesia

Può verificarsi amnesia anterograda (vedere anche paragrafo 4.8), anche se le benzodiazepine vengono utilizzate entro il normale intervallo di dosaggio, sebbene ciò si verifichi in particolare a dosi elevate. Gli effetti amnesici possono essere associati a comportamenti inappropriati.

Durata del trattamento

La durata del trattamento dell'ansia deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) e non deve superare le 8-12 settimane, inclusa la fase di graduale riduzione del farmaco. La durata del trattamento non deve essere prolungata oltre tale periodo, senza una rivalutazione della situazione del paziente.

Può essere utile informare il paziente all'inizio del trattamento che esso sarà di durata limitata e spiegare con precisione come verrà progressivamente ridotto il dosaggio. È inoltre 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. Quando si utilizzano benzodiazepine a lunga durata d'azione, è importante mettere in guardia contro il passaggio a benzodiazepine a breve durata d'azione, poiché possono svilupparsi sintomi di astinenza.

Reazioni psichiatriche e “paradosse”

Durante l'uso di benzodiazepine possono verificarsi reazioni paradosse (come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato e altri effetti indesiderati di tipo comportamentale). Tali reazioni possono essere osservate più spesso durante il trattamento di bambini e pazienti anziani e devono portare all'interruzione del trattamento.

Uso concomitante di alcol/depressivi del SNC

Si deve evitare l'uso concomitante di diazepam con alcol e/o depressivi del SNC. Tale uso concomitante può potenzialmente aumentare gli effetti clinici del diazepam, tra cui sedazione grave, depressione respiratoria e/o cardiovascolare clinicamente rilevante (vedere paragrafi 4.5 e 4.9).

Anamnesi di abuso di alcol o droghe

Il diazepam deve essere usato con estrema cautela in pazienti con precedenti di abuso di alcol o di stupefacenti.

Diazepam deve essere evitato nei pazienti con dipendenza da depressivi del sistema nervoso centrale incluso l'alcol, eccetto in caso di necessità di trattamento di crisi acute di astinenza.

Il monitoraggio durante il trattamento è essenziale al fine di ridurre al minimo la dose e/o la frequenza di somministrazione, in modo da prevenire il sovradosaggio da accumulo.

Quando si utilizzano benzodiazepine a lunga durata d'azione, è importante mettere in guardia contro il passaggio a benzodiazepine a breve durata d'azione, poiché possono svilupparsi sintomi di astinenza.

Rischio derivante dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di diazepam e oppioidi può determinare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati come il diazepam con oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere diazepam in concomitanza con oppioidi, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche raccomandazioni posologiche generali al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere strettamente monitorati per individuare segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e coloro che si prendono cura di loro (quando applicabile) di fare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Tolleranza

Dopo un uso ripetuto per alcune settimane, si può verificare una certa riduzione dell'effetto ipnoinducente delle benzodiazepine.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del diazepam nei pazienti pediatrici con meno di 6 mesi di età non sono state stabilite. Il diazepam deve essere somministrato ai bambini con estrema cautela e solo quando non siano disponibili alternative terapeutiche.

I bambini sono maggiormente sensibili agli effetti delle benzodiazepine sul sistema nervoso centrale. In questo gruppo di pazienti, uno schema di metabolizzazione non completo potrebbe annullare o ridurre la produzione di metaboliti non attivi. La durata del trattamento nei bambini deve essere la più breve possibile.

Speciali gruppi di pazienti

Si raccomanda inoltre una dose più bassa nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Ai pazienti anziani e debilitati deve essere somministrata una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

In caso di compromissione epatica, è necessaria una riduzione della dose. Si consiglia il controllo di emocromo e funzionalità epatica durante un trattamento a lungo termine.

L'interruzione improvvisa del trattamento con diazepam in pazienti con epilessia può provocare uno stato di male epilettico.

Il diazepam deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca o respiratoria.

Dipendenza

Il trattamento con benzodiazepine può provocare dipendenza mentale o fisica (vedere paragrafo 4.8). Il rischio aumenta con la dose e la durata del trattamento; è perfino maggiore nei pazienti con precedenti di abuso di alcol o droghe o nei pazienti con marcati disturbi della personalità.

Sospensione

Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento provocherà sintomi da sospensione. Questi possono comprendere: cefalea, dolore muscolare, 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 convulsioni.

Ansia da rimbalzo

Alla sospensione del trattamento può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con una benzodiazepina. Essa può essere accompagnata da altre reazioni quali cambiamenti d'umore, ansia o disturbi del sonno e irrequietezza. Poiché il rischio di fenomeni di astinenza/rebound è maggiore dopo la brusca interruzione del trattamento, si raccomanda di diminuire gradualmente il dosaggio.

Eccipienti

Diazepam EG STADA contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Se il diazepam viene utilizzato con altri agenti ad azione centrale, deve essere attentamente considerata la farmacologia degli agenti impiegati, in particolare dei composti che possono potenziare o essere potenziati dall'azione del diazepam, come neurolettici, ansiolitici/sedativi, ipnotici, antidepressivi, anticonvulsivanti, antistaminici sedativi, antipsicotici, anestetici per anestesia generale e analgesici narcotici. Tale uso concomitante può aumentare gli effetti sedativi e causare depressione delle funzioni respiratorie e cardiovascolari.

Uso concomitante sconsigliato

Alcol

Durante il trattamento con diazepam deve essere evitato il consumo di alcol a causa dell'inibizione additiva del SNC e dell'aumento della sedazione (vedere paragrafo 4.4).

Associazione con depressivi del SNC

Buprenorfina

L'associazione di buprenorfina e benzodiazepine può causare la morte per depressione respiratoria. Deve essere evitata in caso di uso improprio. Se è necessario ricorrere all'uso concomitante, si consideri di ridurre la dose di uno o entrambi i medicinali.

Oppioidi

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

Clozapina

Meccanismo: Sinergismo farmacodinamico.

Effetto: Ipotensione grave, depressione respiratoria, perdita di coscienza e arresto respiratorio e/o cardiaco potenzialmente fatali. Pertanto, l'uso concomitante non è raccomandato e deve essere evitato.

Analgesici narcotici

L'uso concomitante di analgesici narcotici può favorire dipendenza psichica a causa del potenziamento degli effetti euforizzanti.

Fenobarbitale

Meccanismo: Inibizione additiva del SNC.

Effetto: Aumento del rischio di sedazione e depressione respiratoria.

Altri farmaci ad azione centrale come alcaloidi e derivati dell'oppio usati come sedativi della tosse, barbiturici, baclofene, talidomide, pizotifene e antipertensivi ad azione centrale possono potenziare o essere potenziati dall'azione del diazepam.

Uso concomitante che richiede cautela

Miorilassanti (suxametonio, tubocurarina)

Meccanismo: Possibile antagonismo farmacodinamico.

Effetto: Modifica dell'intensità del blocco neuromuscolare.

Teofillina

Meccanismo: Un meccanismo proposto per la teofillina è il legame competitivo della teofillina ai recettori dell'adenosina nel cervello.

Effetto: Contrasto degli effetti farmacodinamici del diazepam, ad es. riduzione della sedazione e degli effetti psicomotori.

Interazioni farmacocinetiche

Il diazepam è principalmente metabolizzato nei metaboliti farmacologicamente attivi N-desmetildiazepam, 3-idrossidiazepam (temazepam) e oxazepam. Gli isoenzimi CYP2C19 e CYP3A mediano il metabolismo ossidativo di diazepam. I risultati degli studi *in vivo* su volontari umani hanno confermato i risultati osservati *in vitro*.

Oxazepam e temazepam sono ulteriormente coniugati all'acido glucuronico. I substrati che modulano l'attività di CYP3A4 e/o CYP2C19 possono alterare potenzialmente la farmacocinetica di diazepam. Farmaci quali atazanavir, cimetidina, ketoconazolo, fluvamina, fluoxetina, omeprazolo, disulfiram, isoniazide, propranololo, ticlopidina e rifampicina inibiscono il CYP3A e il CYP2C19 e possono incrementare l'azione del diazepam aumentando e prolungando la sedazione. I farmaci induttori enzimatici come rifampicina, hypericum perforatum e alcuni antiepilettici possono determinare una riduzione sostanziale delle concentrazioni plasmatiche di diazepam.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di diazepam

Uso concomitante sconsigliato

Induttori

Carbamazepina

Meccanismo: La carbamazepina è un noto induttore del CYP3A4 e aumenta il metabolismo epatico del diazepam. Ciò può comportare una clearance plasmatica fino a tre volte maggiore e un'emivita più breve del diazepam.

Effetto: Riduzione dell'effetto di diazepam.

Fenobarbital

Meccanismo: Il fenobarbital è un noto induttore del CYP3A4 e aumenta il metabolismo epatico del diazepam.

Effetto: Riduzione dell'effetto di diazepam.

Fenitoina

Meccanismo: La fenitoina è un noto induttore del CYP3A4 e aumenta il metabolismo epatico del diazepam.

Effetto: Riduzione dell'effetto di diazepam.

Rifamicina (rifampicina)

Meccanismo: La rifampicina è un potente induttore del CYP3A4 che sostanzialmente aumenta il metabolismo epatico e la clearance del diazepam. In uno studio con soggetti sani a cui sono stati somministrati 600 mg o 1,2 g di rifampicina al giorno per 7 giorni, la clearance del diazepam è aumentata di circa quattro volte. La co-somministrazione con rifampicina dà luogo a concentrazioni sostanzialmente ridotte di diazepam.

Effetto: Riduzione dell'effetto di diazepam. L'uso concomitante di rifampicina e diazepam deve essere evitato.

Inibitori

Antivirali (atazanavir, ritonavir, delavirdina, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)

Meccanismo: Gli agenti antivirali possono inibire il CYP3A4 nella via metabolica del diazepam.

Effetto: Aumento del rischio di sedazione e depressione respiratoria. Pertanto, l'uso concomitante deve essere evitato oppure deve essere ridotta la dose di diazepam.

Azoli (fluconazolo, ketoconazolo, voriconazolo)

Meccanismo: Aumento della concentrazione plasmatica delle benzodiazepine, per inibizione del CYP3A4 e/o CYP2C19 nella via metabolica.

Fluconazolo: La somministrazione concomitante con fluconazolo 400 mg al primo giorno e 200 mg al secondo giorno aumentava di 2,5 volte l'AUC di una dose singola orale di 5 mg di diazepam e prolungava l'emivita da 31 a 73 ore.

Ketoconazolo: Il ketoconazolo può aumentare l'azione del diazepam e aumentare il rischio di sonnolenza.

Voriconazolo: Uno studio con soggetti sani ha rilevato che 400 mg di voriconazolo due volte/die al primo giorno e 200 mg due volte/die al secondo giorno aumentava di 2,2 volte l'AUC di una dose singola orale di 5 mg di diazepam e prolungava l'emivita da 31 a 61 ore.

Effetto: Aumentato rischio di effetti indesiderati e tossicità della benzodiazepina. L'uso concomitante deve essere evitato o deve essere ridotta la dose di diazepam.

Fluvoxamina

Meccanismo: La fluvoxamina inibisce sia il CYP3A4 sia il CYP2C19, portando all'inibizione del metabolismo ossidativo del diazepam. La somministrazione contemporanea di fluvoxamina porta a un aumento dell'emivita e ad un aumento approssimativamente del 190% delle concentrazioni plasmatiche (AUC) del diazepam.

Effetto: Sonnolenza, memoria e capacità psicomotorie ridotte. È preferibile sostituire con benzodiazepine metabolizzate per via non ossidativa.

Uso concomitante che richiede cautela

Induttori

Corticosteroidi

Meccanismo: l'uso cronico di corticosteroidi può portare ad un aumento del metabolismo di diazepam dovuto all'induzione dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, o di enzimi responsabili della glucuronizzazione.

Effetto: Riduzione dell'effetto di diazepam.

Inibitori

Cimetidina

Meccanismo: La cimetidina inibisce il metabolismo epatico del diazepam, riducendo la sua clearance e prolungandone l'emivita. In uno studio con somministrazione di 300 mg di cimetidina per quattro volte/die per 2 settimane, il livello plasmatico combinato di diazepam e del suo metabolita attivo, desmetildiazepam, era aumentato del 57% pur rimanendo inalterati i tempi di reazione e altri test percettivo-motori.

Effetto: Aumento dell'azione di diazepam e aumento del rischio di sonnolenza. Può essere necessaria la riduzione della dose di diazepam.

Disulfiram

Meccanismo: Ridotto metabolismo del diazepam con prolungamento dell'emivita e aumento della concentrazione plasmatica di diazepam. L'eliminazione dei metaboliti N-desmetil di diazepam viene rallentata e ciò può causare marcati effetti sedativi.

Effetto: Aumentato rischio di inibizione sul SNC come sedazione.

Esomeprazolo

Meccanismo: L'esomeprazolo inibisce il CYP2C19 nella via metabolica del diazepam. La somministrazione contemporanea con esomeprazolo porta a un prolungamento dell'emivita e ad un aumento della concentrazione plasmatica (AUC) di diazepam di circa 80%.

Effetto: Aumento dell'effetto di diazepam. Può essere necessaria la riduzione della dose di diazepam.

Fluoxetina

Meccanismo: La fluoxetina inibisce il metabolismo del diazepam via CYP2C19 e altre vie, portando ad un aumento della concentrazione plasmatica e a diminuita clearance del diazepam.

Effetto: Aumento dell'effetto di diazepam. L'uso concomitante deve essere attentamente monitorato.

Succo di pompelmo

Meccanismo: Si ritiene che il succo di pompelmo inibisca il CYP3A4 e aumenti la concentrazione plasmatica di diazepam. La C_{max} aumenta di 1,5 volte e l'AUC di 3,2 volte.

Effetto: Possibile aumento dell'effetto di diazepam.

Isoniazide

Meccanismo: L'isoniazide inibisce la via metabolica del CYP2C19 e CYP3A4 per il diazepam.

La somministrazione contemporanea con 90 mg di isoniazide due volte/die per 3 giorni ha portato a un prolungamento dell'emivita di eliminazione di diazepam e all'aumento del 35% della concentrazione plasmatica (AUC) del diazepam.

Effetto: Aumento dell'effetto di diazepam.

Itraconazolo

Meccanismo: Aumento della concentrazione plasmatica del diazepam per inibizione della via metabolica del CYP3A4. In uno studio con soggetti sani con somministrazione di itraconazolo 200 mg/die per 4 giorni, l'AUC di una dose singola orale da 5 mg di diazepam aumentava di circa il 15%, ma non si osservava alcuna interazione clinicamente significativa in base ai test di abilità psicomotoria.

Effetto: Possibile aumento dell'effetto di diazepam.

Omeprazolo

Meccanismo: L'omeprazolo inibisce la via metabolica del CYP2C19 per il diazepam. L'omeprazolo prolunga l'emivita di eliminazione di diazepam e aumenta la sua concentrazione plasmatica (AUC). L'effetto è visibile

nei metabolizzatori estensivi del CYP2C19, ma non nei metabolizzatori lenti, con una clearance bassa del diazepam.

Effetto: Aumento dell'azione di diazepam. Può essere necessaria la riduzione della dose di diazepam.

Contraccettivi orali

Meccanismo: Inibizione del metabolismo ossidativo di diazepam.

Effetto: Aumento dell'effetto di diazepam.

Altri

Cisapride

Meccanismo: Assorbimento accelerato di diazepam.

Effetto: Aumento temporaneo degli effetti sedativi di diazepam somministrato per via orale.

Ketamina

Meccanismo: A causa di processi ossidativi simili, diazepam inibisce in maniera competitiva il metabolismo della ketamina.

La premedicazione con diazepam porta a un prolungamento dell'emivita di ketamina con conseguente potenziamento dell'effetto.

Effetto: Aumento della sedazione.

Levodopa

Meccanismo: Sconosciuto.

Effetto: L'uso concomitante con diazepam porta a riduzione degli effetti di levodopa in un numero ridotto di casi.

Acido valproico

Meccanismo: Valproato sposta il diazepam dai suoi siti di legame all'albumina e inibisce il suo metabolismo.

Effetto: Aumento delle concentrazioni sieriche di diazepam.

L'uso concomitante di diazepam e acido valproico aumenta il rischio di psicosi.

Effetti di diazepam sulla farmacocinetica di altri medicinali

Fenitoina

Meccanismo: Il metabolismo della fenitoina può essere aumentato dal diazepam o diminuito o rimanere inalterato in maniera non prevedibile.

Effetto: Aumento o diminuzione della concentrazione sierica della fenitoina. Le concentrazioni di fenitoina devono essere monitorate più attentamente quando si aggiunge o si interrompe il diazepam.

Contraccettivi orali

Meccanismo - effetto sui contraccettivi orali: La somministrazione concomitante di diazepam e contraccettivi orali combinati è nota per causare sanguinamento da sospensione. Il meccanismo di questa reazione è sconosciuto.

Effetto sui contraccettivi orali: È stato segnalato sanguinamento da sospensione, senza fallimenti contraccettivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un grande numero di dati basati su studi di coorte indica che l'esposizione alle benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza non è associata a un aumento del rischio di malformazioni maggiori. Tuttavia, alcuni precedenti studi epidemiologici caso-controllo hanno mostrato un aumento del rischio di labioschisi. I risultati indicano che il rischio di partorire un neonato con labioschisi a seguito dell'esposizione materna alle benzodiazepine è inferiore a 2/1000, a fronte del rischio atteso di circa 1/1000 per tali difetti nella popolazione generale.

Il trattamento con benzodiazepine ad alte dosi, durante il secondo e/o il terzo trimestre di gravidanza, ha mostrato una diminuzione di movimenti attivi fetali e una variabilità del ritmo cardiaco fetale.

Quando il medicinale viene somministrato per motivi medici durante l'ultimo periodo della gravidanza, anche a basse dosi, può manifestarsi la sindrome del "floppy infant" consistente in ipotonia assiale, difficoltà di suzione con conseguente ridotto aumento di peso. Questi segni sono reversibili, ma possono durare da una a tre settimane, in base all'emivita del medicinale. Dosi elevate possono causare nel neonato depressione respiratoria o apnea e ipotermia. Inoltre, alcuni giorni dopo la nascita possono manifestarsi sintomi di astinenza neonatale quali ipereccitabilità, agitazione e tremore, anche se non si è osservata la sindrome del "floppy infant". Lo sviluppo dei sintomi di astinenza dopo la nascita dipende dall'emivita della sostanza.

Inoltre, va considerato che il sistema enzimatico coinvolto nella degradazione del farmaco non è ancora completamente sviluppato nei neonati (soprattutto nei prematuri).

Rivolgersi al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Il diazepam non deve essere usato durante la gravidanza se non sotto stretto controllo medico.

Allattamento

Il diazepam viene escreto nel latte materno. Il diazepam non deve essere utilizzato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo.

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

Sedazione, amnesia e compromessa capacità motoria possono influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

In periodi in cui la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che l'attenzione sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono stanchezza, sonnolenza ed ottundimento delle emozioni e debolezza muscolare. Questi effetti indesiderati sono generalmente correlati alla dose. Si verificano principalmente all'inizio della terapia, ma generalmente scompaiono con la somministrazione ripetuta.

Possono verificarsi anche i seguenti effetti indesiderati:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono stati segnalati casi isolati di discrasia ematica e agranulocitosi.

Disturbi psichiatrici

Confusione, povertà affettiva, vigilanza ridotta, depressione, libido aumentata o diminuita.

Reazioni psichiatriche e paradosse quali irrequietezza, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato e altri effetti avversi di tipo comportamentale. Il diazepam deve essere interrotto se si verificano tali sintomi. È probabile che queste reazioni siano più frequenti nei bambini e negli anziani.

L'uso cronico (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica. Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, la brusca interruzione del trattamento sarà accompagnata da sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.4). Può manifestarsi dipendenza psichica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Patologie del sistema nervoso

Atassia, disartria, cefalea, tremore, capogiro. A dosaggi terapeutici può verificarsi amnesia anterograda, ma il rischio è maggiore con dosi più elevate. Gli effetti amnesici possono essere associati a comportamenti inappropriati.

Patologie dell'occhio

Diplopia, visione offuscata.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Vertigine.

Patologie cardiache

Insufficienza cardiaca incluso arresto cardiaco.

Patologie vascolari

Ipotensione, depressione circolatoria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Depressione respiratoria compreso arresto respiratorio.

Patologie gastrointestinali

Nausea, bocca secca, salivazione eccessiva, stipsi e altri disturbi gastrointestinali.

Patologie epatobiliari

Itterizia (molto raro).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Le reazioni più comuni sono eruzione cutanea, orticaria, prurito e esantema eritematoso.

Nella maggior parte dei casi di reazioni cutanee gravi (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme), il farmaco assunto in concomitanza e i pazienti con condizioni generali compromesse sono stati considerati essere importanti fattori confondenti.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Debolezza muscolare.

Patologie renali e urinarie

Incontinenza, ritenzione urinaria.

Esami diagnostici

Alterazione della frequenza del polso, aumento delle transaminasi (molto raro) e aumento della fosfatasi alcalina nel sangue.

Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura

Il rischio di cadute e conseguenti fratture è maggiore nei pazienti anziani in trattamento con benzodiazepine.

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 riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In ogni caso di sovradosaggio, dovrebbe essere valutato se siano coinvolti più agenti, ad esempio in un tentativo di suicidio. I sintomi di sovradosaggio sono più pronunciati in seguito all'assunzione di alcol o medicinali che deprimono il sistema nervoso centrale.

Sintomi

Le benzodiazepine possono causare sonnolenza, atassia, disartria, nistagmo. Un sovradosaggio di diazepam è raramente pericoloso per la vita se assunto da solo, ma può portare ad areflessia, apnea, ipotensione,

depressione cardiorespiratoria e coma. In caso di coma, esso di solito dura poche ore, ma può essere prolungato e ciclico, soprattutto nelle persone anziane. Gli effetti depressivi sulla respirazione delle benzodiazepine sono più gravi nei pazienti affetti da malattie respiratorie. Le benzodiazepine aumentano gli effetti di altri depressivi del SNC, incluso l'alcol.

Trattamento

Monitorare i segni vitali dei pazienti ed eseguire le misure di supporto conformemente alle condizioni cliniche del paziente. I pazienti possono richiedere un trattamento sintomatico per effetti cardiovascolari, respiratori ed effetti sul sistema nervoso centrale. Può essere somministrato un trattamento con carbone attivo entro 1-2 ore, per ridurre l'assorbimento nelle prime fasi dell'intossicazione. Il carbone attivo deve essere somministrato con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza. In caso di ingestione mista, dovrebbe essere presa in considerazione la lavanda gastrica, sebbene questa non sia una misura di routine.

L'uso del flumazenil, uno specifico antagonista del recettore delle benzodiazepine, può essere preso in considerazione se la depressione sul sistema nervoso centrale è grave. Il flumazenil deve essere somministrato solo sotto stretto monitoraggio. A causa della breve emivita del flumazenil (circa 1 ora), rimane quindi essenziale il monitoraggio dello stato clinico del paziente. Il flumazenil deve essere somministrato con estrema cautela in caso di intossicazione mista con agenti che abbassano la soglia convulsiva (ad es. gli antidepressivi triciclici).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ansiolitici, derivati benzodiazepinici, codice ATC: N05BA01.

Le benzodiazepine esercitano un'azione ansiolitica, ipnosedativa, miorelissante e anticonvulsivante. Le benzodiazepine potenziano le proprietà inibitorie neuronali del neurotrasmettitore acido gamma-aminobutirrico (GABA).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il diazepam è assorbito in modo rapido e completo nel tratto gastrointestinale: il picco plasmatico di diazepam viene raggiunto circa 30-90 minuti dopo la somministrazione orale. L'assorbimento di diazepam è ritardato e diminuito se somministrato con un pasto a moderato contenuto di grassi. In presenza di cibo i tempi medi di ritardo sono di circa 45 minuti rispetto ai 15 minuti a digiuno. Si osserva inoltre un aumento del tempo medio per il raggiungimento delle concentrazioni di picco a circa 2,5 ore in presenza di cibo, rispetto alle 1,25 ore a digiuno. Ciò si traduce in una diminuzione media della C_{max} del 20%, oltre a una diminuzione del 27% dell'AUC (intervallo dal 15% al 50%) quando diazepam viene somministrato con il cibo.

Distribuzione

In seguito a somministrazione orale di 5 mg di diazepam si raggiunge una concentrazione sierica massima di ca. 176 ng/ml dopo ½-1 ora. Un'ulteriore distribuzione comporta un apprezzabile calo della concentrazione plasmatica nell'arco di 2-4 ore. Il diazepam e i suoi metaboliti sono altamente legati alle proteine plasmatiche (diazepam 98%). Il diazepam e i suoi metaboliti attraversano la barriera ematoencefalica e la placenta e si trovano anche nel latte materno in concentrazioni pari a circa un decimo di quelle ritrovate nel plasma materno (vedere paragrafo 4.6). Il volume di distribuzione allo stato stazionario è di 0,8-1,0 l/kg. L'emivita di distribuzione viene raggiunta in 3 ore.

Biotrasformazione

Il diazepam è principalmente metabolizzato nei metaboliti farmacologicamente attivi N-desmetildiazepam, temazepam e oxazepam. Il metabolismo ossidativo del diazepam è mediato dagli

isoenzimi CYP3A4 e CYP2C19. Oxazepam e temazepam sono ulteriormente coniugati all'acido glucuronico. L'emivita del metabolita biologicamente attivo N-desmetildiazepam è di 2-4 giorni.

Eliminazione

Il declino del profilo concentrazione plasmatica-tempo dopo somministrazione orale è bifasico e consiste in una fase iniziale di distribuzione rapida ed estesa seguita da una fase di eliminazione terminale prolungata (emivita fino a 48 ore). L'emivita di eliminazione terminale del metabolita attivo N-desmetildiazepam arriva fino a 100 ore. Il diazepam ed i suoi metaboliti sono eliminati principalmente nelle urine, prevalentemente in forma coniugata e circa il 10% è escreto nelle feci. La clearance di diazepam è di 20-30 ml/min.

Popolazioni speciali

L'emivita di eliminazione può essere prolungata nei neonati, negli anziani ed in pazienti con malattie epatiche. Nell'insufficienza renale l'emivita del diazepam non viene modificata in modo clinicamente significativo.

Emivita: Pazienti anziani: 70-100 ore. Bambini: Prematuri 40-110 ore; neonati a termine circa 30 ore; fino a 1 anno di età circa 10 ore; oltre 1 anno di età circa 20 ore.

Pazienti in sovrappeso

Diversi studi hanno dimostrato che la cinetica è modificata nei pazienti sovrappeso, rispetto a quelli normopeso. In uno studio nel quale ai soggetti venivano somministrati 2 mg di diazepam la notte per 30 giorni, è stato osservato un ritardo nell'accumulo e l'emivita delle quantità accumulate di diazepam nei soggetti obesi in studio era prolungata rispetto agli individui normopeso (7,8 giorni rispetto ai 3,1 giorni). Parimenti, l'accumulo del metabolita attivo desmetildiazepam era significativamente prolungato. L'emivita di eliminazione plasmatica del diazepam era estesa a 82 ore nei soggetti sovrappeso. In caso di trattamento prolungato di pazienti sovrappeso le farmacocinetiche modificate sono dovute presumibilmente al volume di distribuzione.

Questi dati indicano che i pazienti sovrappeso richiedono trattamenti più prolungati rispetto ai pazienti normopeso prima di ottenere il massimo effetto dal trattamento a lungo termine. Allo stesso modo, l'effetto terapeutico e gli effetti indesiderati, compresi i sintomi da astinenza, possono manifestarsi per periodi più lunghi dopo l'interruzione del trattamento a lungo termine di pazienti sovrappeso.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Studi riproduttivi nei ratti hanno mostrato una riduzione del numero di gravidanze e del numero di prole sopravvissuta a seguito di somministrazione orale di 100 mg/kg/die diazepam.

Studi condotti su ratti e conigli non hanno mostrato effetti teratogeni nella prole a seguito della somministrazione di 80-300 mg/kg/die e 20-50 mg/kg/die di diazepam, rispettivamente. Tuttavia, il diazepam si è rivelato teratogeno nei topi a dosi di 45-50 mg/kg, 100 mg/kg e 140 mg/kg/die e anche nei criceti a dosi di 280 mg/kg. Gli studi di mutagenesi mostrano risultati contraddittori.

Il potenziale cancerogeno del diazepam orale è stato studiato in diverse specie di roditori. Nei topi maschi è stato osservato un aumento dell'incidenza di tumori epatocellulari. Non è stato osservato alcun aumento significativo dell'incidenza di tumori nelle femmine di topo, ratti, criceti o gerbilli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Magnesio stearato

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni
5 anni
5 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Diazepam EG STADA è confezionato in blister in Al/PVC. I blister, insieme al foglio illustrativo, sono inseriti in un astuccio con il testo dell'etichetta stampato.

Diazepam EG STADA è confezionato in blister in Al/PVC o in flaconi bianchi in HDPE con tappo a vite in PE. I blister, insieme al foglio illustrativo, sono inseriti in un astuccio con il testo dell'etichetta stampato. I flaconi sono in alternativa provvisti di etichetta a libretto o insieme al foglio illustrativo vengono inseriti in un astuccio con il testo dell'etichetta stampato.

Diazepam EG STADA è confezionato in blister in Al/PVC o in flaconi bianchi in HDPE con tappo a vite in PE. I blister, insieme al foglio illustrativo, sono inseriti in un astuccio con il testo dell'etichetta stampato. I flaconi sono in alternativa provvisti di etichetta a libretto o insieme al foglio illustrativo vengono inseriti in un astuccio con il testo dell'etichetta stampato.

Confezioni: 20, 20x1, 25, 25x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 90, 90x1, 100 e 100x1 compresse in blister.

Confezioni: 20, 20x1, 25, 25x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 90, 90x1, 100 e 100x1 compresse in blister o 20 compresse in flaconi.

Confezioni: 20, 20x1, 25, 25x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 90, 90x1, 100 e 100x1 compresse in blister o 20 compresse in flaconi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia 6, 20136 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 049712019 - "2 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Al/Pvc

AIC n. 049712021 - "2 Mg Compresse" 20x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc

AIC n. 049712033 - "2 Mg Compresse" 25 Compresse In Blister Al/Pvc

AIC n. 049712045 - "2 Mg Compresse" 25x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc

AIC n. 049712058 - "2 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Al/Pvc

AIC n. 049712060 - "2 Mg Compresse" 30x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc

AIC n. 049712072 - "2 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Al/Pvc

AIC n. 049712084 - "2 Mg Compresse" 50x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc

AIC n. 049712096 - "2 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Al/Pvc

AIC n. 049712108 - "2 Mg Compresse" 60x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc

AIC n. 049712110 - "2 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712122 - "2 Mg Compresse" 90x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712134 - "2 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712146 - "2 Mg Compresse" 100x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712159 - "5 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712161 - "5 Mg Compresse" 20x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712197 - "5 Mg Compresse" 25 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712209 - "5 Mg Compresse" 25x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712173 - "5 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712185 - "5 Mg Compresse" 30x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712211 - "5 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712223 - "5 Mg Compresse" 50x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712235 - "5 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712247 - "5 Mg Compresse" 60x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712250 - "5 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712262 - "5 Mg Compresse" 90x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712274 - "5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712286 - "5 Mg Compresse" 100x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712298 - "5 Mg Compresse" 20 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 049712300 - "10 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712312 - "10 Mg Compresse" 20x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712324 - "10 Mg Compresse" 25 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712336 - "10 Mg Compresse" 25x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712348 - "10 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712351 - "10 Mg Compresse" 30x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712363 - "10 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712375 - "10 Mg Compresse" 50x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712387 - "10 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712399 - "10 Mg Compresse" 60x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712401 - "10 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712413 - "10 Mg Compresse" 90x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712425 - "10 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Al/Pvc
AIC n. 049712437 - "10 Mg Compresse" 100x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al/Pvc
AIC n. 049712449 - "10 Mg Compresse" 20 Compresse In Flacone Hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO