

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diazepam Mylan Generics 5 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml (25 gocce) di soluzione contiene 5 mg di diazepam.

Eccipienti con effetti noti: etanolo e propilene glicole.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diazepam Mylan Generics è indicato::

- ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa negli adulti e nei bambini dai due anni di età;
- insonnia nell'adulto.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio deve essere individuato attentamente ed il trattamento deve iniziare con la dose efficace più bassa, appropriata alla condizione da trattare.

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

Il trattamento deve essere il più breve possibile. Il paziente deve essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato deve essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento non deve 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, è necessaria una rivalutazione della condizione del paziente.

La dose raccomandata per il trattamento dell'ansia è da 2 mg (10 gocce), due-tre volte al giorno a 5 mg (25 gocce), una-due volte al giorno.

Pazienti anziani o debilitati:

2 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

La dose massima non deve essere superata.

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

Insomnia

Il trattamento deve essere il più breve possibile. La durata del trattamento, 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 tal caso è necessaria una rivalutazione della condizione del paziente.

Il trattamento deve essere iniziato con la dose raccomandata più bassa.

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

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

La dose raccomandata è da 2 mg (10 gocce) due-tre volte al giorno a 5 mg (25 gocce) una-due volte al giorno.

La dose massima non deve essere superata

Pazienti anziani o debilitati: 2 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica:

Indicazione terapeutica	Età	Posologia
Ansia	2-12 anni	1-2 mg, 3 volte al giorno
	12-18 anni	Dose iniziale di 2 mg 3 volte al giorno aumentando, se necessario e se tollerato, fino ad un massimo di 10 mg al giorno

La dose massima non deve essere superata.

Modo di somministrazione

Le gocce di Diazepam Mylan Generics vanno diluite in acqua o altra bevanda.

Ogni goccia (0,04 ml) di Diazepam Mylan Generics contiene 0,2 mg di diazepam.

4.3 Controindicazioni

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

Miastenia gravis.

Insufficienza respiratoria severa.

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 del Diazepam Mylan Generics 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 Mylan Generics con alcol e/o con farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale deve essere evitato, poiché può aumentare gli effetti clinici di Diazepam Mylan Generics, tra cui possibile sedazione profonda (che può portare al coma e alla morte) e depressione respiratoria e/o cardiovascolare clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.5).

Diazepam Mylan Generics deve essere usato con estrema cautela in pazienti con storia di abuso di alcol o droga.

In pazienti con dipendenza da farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale e in pazienti con dipendenza da alcol, Diazepam Mylan Generics 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 determinare lo sviluppo di dipendenza fisica e psicologica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento ed è maggiore nei pazienti con una storia di abuso di farmaci o alcol. Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, la brusca interruzione del trattamento sarà seguita dai sintomi da astinenza, quali cefalea, diarrea, 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 convulsioni.

Insomnia ed ansia di rimbalzo

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno portato al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Inoltre, possono insorgere cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo l'interruzione brusca del trattamento, si raccomanda di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione, ma non deve superare le quattro settimane per l'insonnia e le otto-dodici settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Il paziente va informato che il trattamento sarà di durata limitata e che la sospensione dovrà essere graduale. Inoltre, è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi, se dovessero accadere alla sospensione del medicinale. Non è possibile escludere l'insorgenza di sintomi di astinenza nell'intervallo tra le dosi.

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 da astinenza.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda, tale rischio aumenta ai dosaggi più alti. Ciò accade più spesso molte ore dopo l'ingestione del farmaco pertanto è necessario accertarsi che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche e paradose

Quando si usano benzodiazepine possono insorgere irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, ansia, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi e alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Anziani

Considerata l'aumentata sensibilità degli anziani alle benzodiazepine, che sembra dovuta a modifiche farmacodinamiche legate all'età, oltre che a un ridotto metabolismo epatico, si raccomanda l'uso della dose efficace più bassa (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2)

Insufficienza respiratoria

Una dose più bassa è raccomandata per i pazienti con insufficienza respiratoria

cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Compromissione epatica e renale

Si raccomanda cautela nella gestione dei pazienti con ridotta funzionalità epatica o renale.

Nei pazienti con insufficienza epatica severa acuta o cronica le benzodiazepine possono precipitare l'encefalopatia (vedere paragrafo 4.3).

Le benzodiazepine non sono raccomandate per il trattamento primario della malattia psicotica. Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).

Si deve utilizzare un dosaggio più basso per pazienti debilitati.

Rischio derivante dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Diazepam Mylan Generics ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse come Diazepam Mylan Generics con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Diazepam Mylan Generics in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2)

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Diazepam Mylan Generics contiene etanolo, glicole propilenico e sodio

Questo medicinale contiene 96 mg di alcol (etanolo) in 1 ml. La quantità in 1 ml di questo medicinale è equivalente a meno di 2,4 ml di birra o 1 ml di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Questo medicinale contiene 618 mg di propilene glicole per 1 ml. 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 glicole propilenico come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'assunzione concomitante con alcol va evitata (vedere paragrafo 4.4). Effetti indesiderati, come la sedazione e la depressione cardio-respiratoria, possono aumentare quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcol. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Associazione con i medicinali che deprimono il 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.

I narcotici, come morfina e petidina, diminuiscono la quota di diazepam che viene assorbita dopo somministrazione orale

Oppioidi.

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali Diazepam Mylan Generics con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori di enzimi epatici (specialmente citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine; anche la glucuronoconiugazione può essere influenzata da altri farmaci.

Interazioni farmacocinetiche

Diazepam e il suo principale metabolita, dismetildiazepam (DMDZ) vengono metabolizzati dagli isozimi del citocromo P450, CYP3A4 e CYP2C19. L'inibizione di questi citocromi causando un aumento delle concentrazioni plasmatiche di diazepam e di DMDZ, determina un'amplificazione e prolungamento dei loro effetti sedativi e ansiolitici. Questi effetti possono essere più pronunciati in pazienti che hanno una maggiore sensibilità alle benzodiazepine, come per esempio anziani, soggetti con funzionalità epatica ridotta o in pazienti co-trattati con altri medicinali che alterano il metabolismo ossidativo delle benzodiazepine. Al contrario, gli induttori del CYP3A4 e del CYP2C19 determinando una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di diazepam e DMDZ possono essere responsabili di mancanza di efficacia del trattamento.

Inibitori enzimatici

Il succo di pompelmo contiene forti inibitori del CYP3A4.

In uno studio di cinetica, in cui sono stati somministrati 5 mg di diazepam per via orale, nei soggetti che hanno assunto il medicinale con 250 ml di succo di pompelmo, l'esposizione al diazepam è risultata aumentata (l'AUC di 3,2 volte ($P < 0,001$), la C_{max} di 1,5 volte ($P < 0,05$), il t_{max} è stato posticipato da 1,50 h a 2,06 h ($P < 0,01$)) rispetto a quanto misurato nei soggetti che hanno assunto la stessa dose con acqua.

Antimicotici, quali voriconazolo e fluconazolo inibendo il CYP3A4 e il CYP2C19, aumentano considerevolmente l'esposizione al diazepam. In uno studio di cinetica l'AUC di diazepam è risultata aumentata di 2,2 volte nei soggetti che

hanno assunto diazepam e voriconazolo e di 2,5 volte in quelli che hanno assunto diazepam con fluconazolo.

Negli stessi soggetti sono stati misurati un allungamento dell'emivita di diazepam da 31 h a 61 h e da 31 h a 73 h rispettivamente.

L'itraconazolo ha un effetto più moderato, senza un'interazione clinicamente significativa con diazepam come mostrato dai test di prestazione psicomotoria.

La fluvoxamina inibisce entrambe le vie di degradazione del diazepam prolungando l'emivita di eliminazione da 51 h a 118 h per diazepam e da 62 h a 206 h per DMDZ.

Nelle donne che assumono contraccettivi, i problemi psicomotori indotti dal diazepam possono essere maggiori durante i 7 giorni di pausa mestruale, quando si interrompe l'assunzione del preparato ormonale, rispetto al periodo in cui questo viene assunto.

L'omeprazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, assunto alla dose di 20 mg/die, ha ridotto la clearance del diazepam del 27% e aumentato l'emivita del 36%; alla dose di 40 mg/die ha ridotto la clearance del 54% e allungato l'emivita del 130%.

L'effetto dell'omeprazolo è stato osservato soltanto nei metabolizzatori rapidi del CYP2C19.

Studi di cinetica indicano che l'esomeprazolo (isomero S di omeprazolo) ha effetti simili sulla cinetica di diazepam.

La cimetidina, poiché inibisce il CYP3A4 e il CYP2C19 riduce il metabolismo ossidativo di diazepam e di desmetil-diazepam. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche con ranitidina e famotidina.

Il disulfiram riduce la clearance del diazepam del 41%, può conseguire un effetto sedativo aumentato.

La terapia antitubercolare può modificare la disponibilità di diazepam: l'isoniazide ne aumenta l'emivita, soprattutto nei metabolizzatori lenti mentre la rifampicina (induttore del CYP3A4 del CYP2C19), anche in associazione con isoniazide la riduce.

Il diltiazem, substrato degli stessi isoenzimi CYP del diazepam ed inibitore del CYP3A4, aumenta l'AUC e prolunga l'emivita del diazepam. Il metabolita primario di idelalisib è un forte inibitore del CYP3A4 e aumenta le concentrazioni sieriche di diazepam; è necessario pertanto considerare una riduzione della dose.

Gli psicostimolanti modafinil e armodafinil inducono il CYP3A4 ed inibiscono il CYP2C19; possono ritardare la clearance del diazepam e causare una sedazione eccessiva.

La carbamazepina, induttore del CYP3A4, riduce significativamente l'emivita di diazepam e ne aumenta la clearance di 3 volte. La stessa induzione enzimatica aumenta le concentrazioni plasmatiche di desmetildiazepam.

Cibo e antiacidi

Il cibo e gli antiacidi riducono il tasso di assorbimento di diazepam con riduzione della sua concentrazione di picco e del tempo per raggiungerla ma non influenzano l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica. I farmaci procinetici aumentano il tasso di assorbimento del diazepam. La metoclopramide per via endovenosa aumenta l'assorbimento del diazepam e dimezza il tempo per raggiungere le concentrazioni di picco.

Sostanze narcotiche, come morfina e petidina, somministrate per via endovenosa, diminuiscono l'assorbimento e ritardano il tempo di picco di diazepam somministrato per via orale.

Fenitoina

Sono stati osservati segni di intossicazione da fenitoina quando combinata con diazepam.

Interazioni farmacodinamiche

Il trattamento combinato con clozapina può determinare l'insorgenza di ipotensione severa, depressione respiratoria o perdita di coscienza. Con la combinazione di fenotiazine e benzodiazepine, possono attendersi effetti depressivi addittivi sul SNC. Sono state riscontrate sedazione, depressione respiratoria e ostruzione delle vie aeree a seguito dell'uso combinato di levopromazina e diazepam. Effetti additivi della olanzapina sulla sedazione e sull'ipotensione indotta da diazepam possono manifestarsi anche in assenza di una interazione farmacocinetica. La somministrazione parenterale concomitante non è raccomandata.

Diazepam incrementa alcuni effetti del metadone, come la modifica del diametro della pupilla e la sedazione e il deterioramento del tempo di reazione.

In alcuni pazienti trattati con levodopa e diazepam è stata osservata una perdita reversibile del controllo della malattia di Parkinson, probabilmente indotta da una diminuzione dei livelli di dopamina a livello striatale.

Le xantine, come teofillina e caffeina, contrastano l'effetto sedativo ed ansiolitico del diazepam, in parte attraverso il blocco dei recettori per l'adenosina.

Il pretrattamento con diazepam cambia la farmacodinamica e la farmacocinetica dell'anestetico ketamina. La N-demetilazione della ketamina viene inibita portando ad un prolungamento dell'emivita e del tempo di sonno indotto dalla ketamina. Si raccomanda una riduzione della dose di ketamina in caso di cosomministrazione di diazepam.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di Diazepam Mylan Generics in gravidanza non è stata definita.

In caso di gravidanza sospetta o in pianificazione considerare la modalità di sospensione del medicinale.

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza. È stato segnalato un aumento del rischio di malformazioni congenite associato all'uso di benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza.

Se Diazepam Mylan Generics è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza può verificarsi irregolarità della frequenza cardiaca fetale. In caso di somministrazione durante il travaglio e il parto possono insorgere ipotermia, scarsa suzione, ipotonia e depressione respiratoria nel neonato. Inoltre, neonati di madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

Allattamento

Se Diazepam Mylan Generics deve essere somministrato, è opportuno interrompere l'allattamento con latte materno perché le benzodiazepine sono escrete nel latte.

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

Diazepam Mylan Generics altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, dato che può indurre sedazione, amnesia, alterazione della concentrazione e della funzione muscolare. Se la durata del sonno è insufficiente o se viene assunto alcool, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

All'inizio della terapia possono insorgere sonnolenza (anche durante il giorno), disturbi dell'umore e dello stato emotivo, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, visione doppia (generalmente correlati alla dose). Questi effetti solitamente scompaiono con le successive somministrazioni. Sono stati segnalati anche disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido e reazioni cutanee.

Può insorgere amnesia anterograda 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).

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, disorientamento, aggressività, nervosismo, ostilità, ansia, delirio, collera, incubi, sogni anomali, allucinazioni, psicosi, iperattività, comportamento inappropriato.

Tali reazioni possono essere gravi. I bambini e gli anziani sono più suscettibili all'insorgenza di effetti avversi. In caso di comparsa di tali effetti il trattamento deve essere sospeso.

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 psicologica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Elenco degli effetti indesiderati derivanti da dati di post marketing

Patologie del sistema nervoso: atassia, disartria, difficoltà di espressione verbale, cefalea, tremori, capogiri, stato di vigilanza ridotto, amnesia anterograda.

Disturbi psichiatrici: stato confusionale, disturbi dell'umore e dello stato emotivo, riduzione della vigilanza, depressione, cambi della libido.

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 delle fauci o ipersalivazione, costipazione e altri disturbi gastrointestinali.

Patologie dell'occhio: diplopia, visione offuscata.

Patologie vascolari: ipotensione, depressione circolatoria

Esami diagnostici: frequenza cardiaca irregolare, aumento delle transaminasi , 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 cardiorespiratoria inclusa insufficienza respiratoria.

Patologie epatobiliari: 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

Sintomi

Il sovradosaggio di benzodiazepine è raramente pericoloso per la vita, ma può portare a areflessia, apnea, depressione del sistema nervoso centrale con sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo. I casi lievi sono caratterizzati da obnubilamento, confusione mentale e letargia.

Nei casi più gravi si manifestano atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, coma e morte. 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 gravi nei pazienti con patologie respiratorie.

Trattamento

Monitorare le funzioni vitali e definire misure di supporto in relazione allo stato clinico del paziente. Il trattamento è sintomatico

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale deve 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, l'assorbimento supplementare deve essere impedito utilizzando un metodo appropriato come ad esempio la somministrazione di carbone attivo, entro 1-2 ore. La protezione delle vie aeree è indispensabile nei pazienti che manifestino sonnolenza, nei quali viene utilizzato il carbone attivo.

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).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Diazepam determina la risoluzione dell'ansia e la stabilizzazione neurovegetativa e migliora la disposizione al sonno, data la sua azione sul sistema limbico e ipotalamo.

La sua azione è aumentata dai metaboliti attivi (principalmente il desmetil-diazepam).

Le azioni centrali delle benzodiazepine sono mediate dall'accrescimento della neurotrasmissione GABAergica inibitoria alle sinapsi. In presenza di benzodiazepine, l'affinità del recettore GABA per il neurotrasmettitore è aumentata da una modulazione allosterica positiva, con un conseguente aumento dell'azione del GABA rilasciato sul flusso ionico, post-sinaptico, del cloruro trans-membrana.

Diazepam induce inoltre un netto rilassamento della muscolatura scheletrica.

Efficacia e sicurezza clinica

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 µM/kg;

ratto: DE₅₀ nel bloccare le convulsioni da picrotossina: 1 µM/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 ansiolitica, 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 aspecifica. Gli effetti farmacologici delle benzodiazepine sembrano essere maggiori nei pazienti anziani. Dati di letteratura riportano modifiche di interazione delle benzodiazepine con il recettore GABAergico e dei meccanismi post-recettoriali che sembrano collegate all'età (vedere paragrafo 4.4).

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.

Lo stato stazionario di diazepam viene raggiunto entro circa 5- 6 giorni di trattamento mentre il desmetil-diazepam (suo principale metabolita) richiede circa il doppio del tempo per raggiungerlo.

Distribuzione

Il diazepam è ampiamente distribuito in tutti i tessuti, nonostante l'elevato legame alle proteine plasmatiche (96-98%). Sia il legame proteico che il volume di distribuzione del desmetil-diazepam sono simili a quelli del diazepam. L'elevato legame del diazepam alle proteine ne limita il suo assorbimento nel liquido cerebrospinale (LCS).

Il volume di distribuzione allo steady-state è pari a 0,88 -1,1 l/kg ricavato dalla concentrazione plasmatica.

Metabolismo

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

Il diazepam è metabolizzato principalmente in metaboliti farmacologicamente attivi quali desmetil-diazepam, che rappresenta il 50- 60% della clearance totale del diazepam, 3- idrossidiazepam (temazepam) e oxazepam. Oxazepam e tenazepam sono ulteriormente coniugati a glucuronidi. Dopo dosi multiple di diazepam, i rapporti di concentrazione plasmatica di desmetil-diazepam/diazepam sono $1,1 \pm 0,2$, di temazepam/diazepam sono $0,11 \pm 0,05$ e di oxazepam/diazepam sono $0,09 \pm 0,03$.

L'ossidazione del diazepam è mediata dagli isoenzimi del citocromo P450; la formazione di desmetil-diazepam dipende principalmente dal CYP2C19 e dal CYP3A, quella di tenazepam e oxazepam dal CYP3A.

Poiché il CYP2C19 è polimorfo, possono essere distinti metabolizzatori estensi (EM) e metabolizzatori lenti (SM) di diazepam. Sembra ci siano differenze interetniche in questo polimorfismo.

Eliminazione

La curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo è bifasica e presenta una fase di distribuzione rapida e ampia ed una di eliminazione prolungata.

L'emivita di eliminazione è compresa in un range di 24-48 ore per il diazepam e 40-100 ore per il suo metabolita attivo desmetil-diazepam. La clearance plasmatica è di circa 20-40 mL/min.

Solo quantità insignificanti di diazepam non modificato vengono eliminate, ciò sta ad indicare che il medicinale viene metabolizzato quasi completamente. L'oxazepam-glucuronide viene ritrovato nelle urine.

Popolazione geriatrica

La frazione libera di diazepam è più alta negli anziani. La riduzione del metabolismo epatico e della clearance determina, in questi soggetti, un

aumento dell'emivita di diazepam di 2-4 volte rispetto ai giovani (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

L'emivita di diazepam aumenta di circa 2 volte nei soggetti affetti da epatite virale e fino a 5 volte nei cirrotici. Possibili cause sono la compromissione del metabolismo epatico e variazioni del volume di distribuzione e del legame con le proteine plasmatiche. La clearance ridotta del diazepam e del desmetil-diazepam porta ad un aumento del loro accumulo, durante la somministrazione a lungo termine.

Insufficienza renale

In uno studio l'emivita di diazepam è risultata ridotta nei soggetti con insufficienza renale grave rispetto ai controlli (37 vs 92 h, $p < 0.05$) e l'eliminazione aumentata (0.94 vs 0.34 ml/min \cdot kg⁻¹, $p < 0.005$). Queste differenze sembrano dovute all'aumento della frazione di diazepam legato alle proteine plasmatiche nei soggetti con insufficienza renale rispetto ai sani (7% vs 1.4, $p < 0.005$).

Gravidanza

Il diazepam e il desmetil-diazepam attraversano la placenta e si accumulano nel feto dopo un trattamento a lungo termine.

Il legame con le proteine plasmatiche si riduce, particolarmente durante l'ultimo trimestre di gravidanza a causa della riduzione della concentrazione dell'albumina sierica.

Popolazione pediatrica

Nei neonati, sia prematuri che a termine, il metabolismo e l'eliminazione di diazepam è ridotta, ciò comporta un accumulo di diazepam nel corpo con conseguente prolungamento del suo effetto farmacologico.

Diazepam e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Le concentrazioni di diazepam nel latte sono solo il 10% di quelle del sangue materno. Dopo somministrazioni di dosi terapeutiche di 10 mg determina livelli plasmatici elevati nel neonato.

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.

Carcinogenicità

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

Genotossicità

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.

Tossicità riproduttiva

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, saccarina sodica, propilene glicole, arancia essenza solubile, limone essenza solubile, 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

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro contenente 20 ml di soluzione, racchiuso in un astuccio di cartone.

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

Mylan S.p.A.
via Vittor Pisani 20,
20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 036204016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 Giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO