RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MICROPAM 5 mg/2,5 ml soluzione rettale
MICROPAM 10 mg/2,5 ml soluzione rettale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MICROPAM 5 mg/2,5 ml soluzione rettale
Un contenitore monodose da 5 mg/2,5 ml contiene 5,0 mg di diazepam.
MICROPAM 10 mg/2,5 ml soluzione rettale
Un contenitore monodose da 10 mg/2,5 ml contiene 10,0 mg di diazepam.
Eccipiente con effetti noti: alcol benzilico, acido benzoico, sodio benzoato e glicole propilenico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione rettale.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Come antiepilettico: convulsioni incluso convulsioni febbrili nei bambini.
- Come sedativo: prima di esami e trattamenti esplorativi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Uso rettale:

bambini fino a tre anni :	5 mg
bambini oltre i 3 anni :	10 mg
adulti :	10 mg
pazienti anziani e debilitati:	5 mg

Se necessario, la dose potrebbe essere ripetuta. Nel caso di somministrazione ripetuta nei bambini, dovrebbe essere monitorata la respirazione.

Popolazione pediatrica
Nei bambini di età inferiore ad un anno, diazepam potrebbe essere usato come profilassi intermittente di convulsioni febbrili. La dose usuale è 0,5-1 mg/Kg.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Pazienti anziani e debilitati
Nel trattamento di pazienti anziani o debilitati, le dosi utilizzate non devono superare la metà di quelle normalmente raccomandate.

Pazienti con insufficienza polmonare, compromissione renale o epatica
In pazienti con insufficienza polmonare cronica ed in pazienti con compromissione cronica renale ed epatica, la posologia necessita di essere ridotta.

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Modo di somministrazione

Uso rettale.

- Porre il bambino con l'addome sulle vostre ginocchia, con i glutei sollevati.
- Togliere la capsula di chiusura dal contenitore monodose e ungere il beccuccio.
- Inserire il beccuccio nell'ano. Nei bambini di età inferiore a 3 anni è consigliato inserire il beccuccio nell'ano fino a metà della lunghezza dello stesso; nei bambini di età superiore ai 3 anni e negli adulti inserire il beccuccio nell'ano per l'intera lunghezza.
- Importante: per svuotare il contenitore monodose, il beccuccio deve essere inclinato verso il basso rispetto all'ampolla del contenitore monodose.
- Quando il contenitore monodose è vuoto, ritirare il beccuccio continuando a far pressione sull'ampolla del contenitore monodose.
- Tenere il bambino nella stessa posizione e stringere i suoi glutei per alcuni minuti onde evitare l'uscita di liquido.

4.3 Controindicazioni

Micropam è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine o a uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Miastenia gravis.
- Sindrome da apnea del sonno.
- Insufficienza epatica grave, acuta o cronica;.
- Insufficienza respiratoria grave.
- Gravidanza.
- Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso concomitante di alcol/depressori del SNC
L'uso concomitante di diazepam con alcol e/o con farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale deve essere evitato. L'uso concomitante poiché potrebbe aumentare gli effetti clinici del diazepam, tra i quali possibile sedazione profonda e depressione respiratoria e/o cardiovascolare clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.5).
Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:
L'uso concomitante di MICROPAM 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 MICROPAM 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 MICROPAM in concomitanza agli

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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)

Storia clinica di alcol o abuso di droga
Diazepam deve essere usato con estrema cautela in pazienti con una storia di abuso di droga o alcol.

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

Dipendenza
Il trattamento con diazepam può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica. Il rischio aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcol o in pazienti con disturbi della personalità marcati. Il monitoraggio regolare è essenziale in questi pazienti, si devono evitare prescrizioni ripetute di routine e si deve terminare il trattamento gradualmente.

Interruzione
Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o scosse epilettiche.

Insonnia ed 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 benzodiazepine.
Essa può essere accompagnata da altre reazioni quali cambiamenti di umore, ansia o disturbi del sonno ed irrequietezza.
Poichè il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è più accentuato dopo una brusca interruzione del trattamento, si raccomanda di diminuire gradatamente il dosaggio.

La brusca interruzione del trattamento con diazepam in pazienti con epilessia o in pazienti con una storia di crisi convulsive, può portare a convulsioni o stato epilettico. A seguito della brusca interruzione si possono osservare convulsioni anche in soggetti con storia di abuso di alcol o droga. L'interruzione deve essere graduale al fine di minimizzare il rischio di sintomi da astinenza.

Durata del trattamento
La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione. Il paziente deve essere valutato dopo un periodo di non più di quattro settimane e a seguire in maniera regolare al fine di valutare la necessità di un trattamento continuativo, soprattutto se il paziente è senza sintomi. In generale il trattamento non deve durare più di 8-12 settimane, compreso il periodo di processo di sospensione. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio sarà progressivamente diminuito. Inoltre è importante che il paziente sia consapevole della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi che potrebbero manifestarsi alla sospensione del medicinale. Ci sono elementi per prevedere che nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possono diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.
Quando si usano benzodiazepine con una lunga durata di azione è importante mettere in guardia il paziente dal cambiamento a una benzodiazepina con una durata di azione breve, poiché possono presentarsi sintomi di astinenza.

Al pari di qualsiasi psicofarmaco la posologia di MICROPAM soluzione rettale 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.
Poichè le benzodiazepine possono 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.

Amnesia
Si può manifestare amnesia anterograda anche quando le benzodiazepine vengono utilizzate all'interno dei normali range posologici, anche se ciò è stato visto in particolare con alti dosi. 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 anche paragrafo 4.8). Gli effetti amnesici possono essere associati a comportamento inappropriato.

Reazioni psichiatriche e "paradosse"
Con l'uso di benzodiazepine sono state segnalate reazioni paradosse (irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato e altri effetti negativi sul comportamento). Tali reazioni sono eventualmente più frequenti nei bambini e negli anziani e devono portare all'interruzione del trattamento.

Gruppi particolari di pazienti
Popolazione pediatrica
Le benzodiazepine non devono essere somministrate ai bambini senza una attenta valutazione della effettiva necessità; pertanto l'uso di MICROPAM soluzione rettale va limitato alle indicazioni precedentemente descritte. In ogni caso 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, Micropam deve essere utilizzato con la massima cautela in questa fascia di età e solo se non siano disponibili alternative terapeutiche.

Pazienti anziani e debilitati
Ai pazienti anziani e debilitati deve essere somministrata una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2). A causa dell'effetto miorilassante, vi è il rischio di cadute e conseguentemente di fratture dell'anca negli anziani.

Pazienti con insufficienza polmonare, compromissione renale o epatica
Una dose più bassa è anche raccomandata per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica, a causa del rischio di depressione respiratoria.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Le benzodiazepine non sono indicate per il trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica, poichè questi farmaci possono fare precipitare l'encefalopatia. In pazienti con epatopatia cronica può essere necessario ridurre il dosaggio.
Si devono osservare le usuali precauzioni nel trattamento di pazienti con funzionalità renale ridotta. In caso di insufficienza nella funzione renale, l'emivita del diazepam non viene modificata in maniera clinicamente significativa e generalmente non è necessario un aggiustamento della dose.
Le benzodiazepine non sono raccomandate quale trattamento primario delle malattie psicotiche.

Le benzodiazepine non devono essere utilizzate in monoterapia nel trattamento della depressione o dell'ansia associata a depressione (in tali pazienti può aumentare il rischio di suicidio). I soggetti a rischio potenziale di suicidio non devono aver accesso a quantitativi elevati di diazepam per il rischio di sovradosaggio.

I bambini di età inferiore ai tre mesi dovrebbero essere trattati con diazepam solo in ospedale.

Eccipienti
Questo medicinale contiene 37,5 mg di alcol benzilico per contenitore monodse, equivalente a 15 mg/ml. L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.
La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità. Rischio aumentato nei bambini piccoli a causa di accumulo (vedere paragrafo 4.6).

Questo medicinale contiene 1000 mg di propilene glicole per contenitore monodse, equivalente a 400 mg/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. 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 2,5 mg di acido benzoico e 122,5 mg di sodio benzoato per contenitore monodse, rispettivamente equivalenti a 1 mg/ml e 49 mg/ml. L'acido benzoico e il sodio benzoato possono aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane di età)(vedere paragrafo 4.6). L'acido benzoico e il sodio benzoato possono causare irritazione locale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche
Se il diazepam viene impiegato con altri agenti ad azione centrale, si deve considerare con attenzione la farmacologia degli agenti impiegati, soprattutto in caso di sostanze che possono potenziare o che sono potenziati dall'azione del diazepam, come neurolettici, ansiolitici/sedativi, ipnotici, antidepressivi, anticonvulsivanti, antistamine con effetto sedativo, antipsicotici, anestetici per anestesia generale e analgesici narcotici. Tale uso concomitante può aumentare gli effetti sedativi e causare depressione delle funzioni respiratorie e cardiovascolari. L'uso concomitante di analgesici narcotici può promuovere la dipendenza psichica a causa del potenziamento dell'effetto euforizzante.

Oppioidi
L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali MICROPAM 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).

Uso concomitante non raccomandato

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Alcol
L'alcol non deve essere consumato durante il trattamento con diazepam a causa dell'inibizione additiva del SNC e l'aumento della sedazione (vedere paragrafo 4.4).
Ciò influenza negativamente la capacità di guidare autoveicoli o usare macchinari.

Fenobarbital
Meccanismo: inibizione additiva del SNC
Effetto: aumentato rischio di sedazione e depressione respiratoria.

Clozapina
Meccanismo: sinergismo farmacodinamico
Effetto: ipotensione severa, depressione respiratoria, incoscienza e arresto respiratorio e/o cardiaco potenzialmente fatali. Pertanto l'uso concomitante non è raccomandato e deve essere evitato.

Speciale cautela per l'uso concomitante

Teofillina
Meccanismo: una ipotesi di meccanismo è il legame competitivo della teofillina ai recettori cerebrali dell'adenosina.
Effetto: inibizione degli effetti farmacodinamici del diazepam, ad esempio riduzione della sedazione e degli effetti psicomotori.

Miorilassanti (suxametionina, tubocurarina)
Meccanismo: possibile antagonismo farmacodinamico
Effetto: intensità modifica del blocco neuromuscolare

Interazioni farmacocinetiche
Il diazepam viene principalmente metabolizzato nei metaboliti farmacologicamente attivi N-desmetildiazepam, temazepam e oxazepam. Il metabolismo ossidativo del diazepam è mediato dagli isoenzimi CYP3A4 e CYP2C19. L'oxazepam e temazepam sono ulteriormente coniugati con acido glucuronico. Gli inibitori del CYP3A4 e/o CYP2C19 possono portare all'aumento delle concentrazioni di diazepam mentre farmaci ad induzione enzimatica possono portare a una diminuzione sostanziale delle concertazioni plasmatiche del diazepam.

Uso concomitante non raccomandato

Inducenti
Rifamicine (rifampicina)
Meccanismo: la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4 e aumenta in maniera sostanziale 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/die per 7 giorni, la clearance del diazepam era aumentata di circa 4 volte. La somministrazione contemporanea con rifampicina porta a una diminuzione sostanziale delle concentrazioni di diazepam.
Effetto: effetto ridotto del diazepam. L'uso concomitante di rifampicina e diazepam deve essere evitato.

Carbamazepina
Meccanismo: la carbamazepina è un noto induttore del CYP3A4 e aumenta il metabolismo epatico del diazepam. Ciò può portare ad una clearance plasmatica fino a tre volte più elevata e ad un'emivita ridotta del diazepam.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Effetto: effetto ridotto del diazepam.

Fenitoina
Meccanismo: effetto sul diazepam: la fenitoina è un noto induttore del CYP3A4 e aumenta il metabolismo epatico del diazepam.
Meccanismo: - effetto sulla fenitoina: il metabolismo della fenitoina può essere aumentato dal diazepam o diminuito o rimanere inalterato in maniera non prevedibile.
Effetto sul diazepam: effetto ridotto del diazepam.
Effetto sulla fenitoina: 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.

Fenobarbital
Meccanismo: il fenobarbital è un noto induttore del CYP3A4 e aumenta il metabolismo epatico del diazepam.
Effetto: effetto ridotto del diazepam.

Inibitori
Agenti antivirali (atazanavir, ritonavir, delavirdina, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)
Meccanismo: gli agenti antivirali possono inibire il CYP3A4 nella via metabolica del diazepam.
Effetto: aumentato rischio di sedazione e depressione respiratoria. Pertanto l'uso concomitante deve essere evitato.

Azoli (fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo)
Meccanismo: aumento della concentrazione plasmatica delle benzodiazepine, per inibizione del CYP3A4 e/o CYP2C10 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.

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 5mg 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 si deve ridurre 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. E' preferibile sostituire con benzodiazepine che sono metabolizzate per via non ossidativa.

Speciale cautela per l'uso concomitante
Inducenti
Corticosteroidi

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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: effetto ridotto del diazepam.

Inibitori
Cimetidina
Meccanismo: la cimetidina inibisce il metabolismo epatico del diazepam, riducendo la sua clearance a 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 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.

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 concertazione plasmatica (AUC) approssimativamente tra il 30% e il120%. 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.

Esomeprazolo
Meccanismo: l'esomeprazolo inibisce la via metabolica del CYP2C19 per il diazepam. La somministrazione contemporanea con esomeprazolo porta a un prolungamento dell'emivita e a 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.

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 itroconazolo 200 mg/die per 4 giorni, aumentava di circa il 15% l'AUC di una dose singola orale da 5 mg di diazepam, ma non si osservava alcuna interazione clinicamente significativa in base ai test di abilità psicomotoria.
Effetto: Possibile aumento dell'effetto 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.
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 può portare a marcati effetti sedativi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Effetto: aumentato rischio di inibizione sul SNC come sedazione.

Contraccettivi orali
Meccanismo – effetto su diazepam: inibizione del metabolismo ossidativo di diazepam.
Meccanismo – effetto sui contraccettivi orali: la somministrazione concomitante di diazepam e contraccettivi orali è nota per causare metrorragia da interruzione (di contraccettivo). Il meccanismo di questa reazione è sconosciuto.
Effetto sul diazepam: Aumento degli effetti di diazepam
Effetto sui contraccettivi orali: sono state segnalate metrorragie da interruzione (di contraccettivo) ma senza fallimenti contraccettivi.

Succo di pompelmo
Meccanismo: si ritiene che il succo di pompelmo inibisca il CYP3A4 e aumenti la concentrazione plasmatica di diazepam. La Cmax aumenta di 1,5 volte e l'AUC di 3.2 volte.
Effetto: Possibile aumento dell'effetto di diazepam.

Altri
Cisapride
Meccanismo: assorbimento accelerato di diazepam
Effetto: aumento temporaneo degli effetti sedativi di diazepam somministrato oralmente.

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 sui siti di legame all'albumina umana e inibisce il suo metabolismo.
Effetto: aumentate concentrazioni sieriche di diazepam.

Ketamina
Meccanismo: a causa dei processi ossidativi simile, 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile
Qualsiasi donna che intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta deve essere avvertita di contattare il medico, per la sospensione del trattamento.

Gravidanza
Sono disponibili dati limitati sull'uso di diazepam in donne in gravidanza.
Se, per gravi motivi medici, diazepam è somministrato durante l'ultimo trimestre di gravidanza, o durante il travaglio a dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia ("Floppy Infant Syndrome"), irregolarità nella frequenza cardiaca, scarsa suzione e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine regolarmente 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.
Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
Diazepam deve essere utilizzato in donne in gravidanza solo per gravi indicazioni.

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

Fertilità
Studi sugli animali hanno dimostrato una diminuzione nella frequenza di gravidanza e un numero ridotto di prole sopravvissuta in ratti a dosi elevate. Non sono disponibili dati sull'uomo.

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

Diazepam compromette in maniera significativa la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Questo è generalmente dovuto a compromissione delle capacità motorie, tremore, sonnolenza, amnesia, alterazione della concentrazione e stanchezza (vedere paragrafo 4.8).
L'effetto può essere osservato immediatamente dopo l'inizio del trattamento e può durare per molti giorni dopo l'interruzione, a causa dell'emivita prolungata di diazepam.

4.8 Effetti indesiderati

Sonnolenza, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia o visione doppia si verificano principalmente all'inizio della terapia ma generalmente scompaiono con la somministrazione ripetuta. Nei pazienti anziani si possono avere stati confusionali ad alte dosi.
Cadute e fratture. Il rischio di cadute e fratture è aumentato in pazienti che assumono in concomitanza sedativi (incluse bevande alcooliche) e nei pazienti anziani.

E' stato segnalato aumento della secrezione salivare e bronchiale, in particolare nei bambini.

Amnesia
A dosaggi terapeutici può verificarsi amnesia anterograda, ma il rischio è maggiore con dosi più elevate. Gli effetti amnesici possono associarsi a comportamento inappropriato (vedere paragrafo 4.4).

Dipendenza
L'uso cronico (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere paragrafo 4.4). E' stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Le frequenze degli eventi avversi sono ordinate secondo il seguente criterio:
Molto comune (≥1/10)
Comune (≥1/100 a <1/10)
Non comune (≥1/1.000 a <1/100)
Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Anafilassi.
Disturbi psichiatrici	Comune	Confusione
	Raro	Reazioni psichiatriche e paradosse quali eccitazione, irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, arrabbiature, allucinazioni, psicosi, perdita di memoria, incubi, comportamento inappropriato e altri effetti avversi sul comportamento.[a] Povertà affettiva, vigilanza ridotta e depressione.[b]
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza.
	Comune	Atassia, capacità motoria compromessa, tremore.
	Non comune	Amnesia anterograda.[c] Difficoltà di concentrazione, disturbi dell'equilibrio, capogiro, cefalea, linguaggio indistinto.
	Raro	Incoscienza, insonnia, disartria.
Patologie dell'occhio	Non nota	Patologie della vista reversibili: visione annebbiata, diplopia, nistagmo.
Patologie cardiache	Raro	Bradicardia, insufficienza cardiaca incluso arresto cardiaco.
Patologie vascolari	Raro	Ipotensione, sincope.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Depressione respiratoria.
	Raro	Arresto respiratorio, secrezione bronchiale aumentata.
Patologie gastrointestinali	Non comune	Patologie gastrointestinali (nausea, vomito, costipazione, diarrea), secrezione salivare aumentata.
	Raro	Bocca secca, appetito aumentato.
Patologie epatobiliari	Raro	Ittero, cambiamenti dei parametri epatici (aumento di ALT, AST, fosfatasi alcalina).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Reazioni allergiche cutanee (prurito, eritema, rash).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Miastenia.
Patologie renali e urinarie	Raro	Ritenzione di urina, incontinenza.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Ginecomastia, impotenza, libido aumentata o diminuita.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Comune	Affaticamento, sintomi da astinenza (ansia, panico, palpitazioni, sudorazione, tremore,

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

somministrazione		patologie gastrointestinali, irritabilità, aggressione, percezione sensoriale perturbata, spasmi muscolari, malessere generale, perdita di appetito, psicosi paranoide, vaneggiamento e attacchi epilettici).[d]
Esami diagnostici	Molto raro	Aumento delle transaminasi

[a] Nota quando si usano benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili. Queste reazioni possono essere molto severe. Sono più probabili nei bambini e negli anziani. Diazepam deve essere interrotto se si verificano tali sintomi (vedere paragrafo 4.4).
[b] La Depressione pre-esistente può essere smascherata durante l'uso di benzodiazepine.
[c] Può avvenire anche a dosaggi terapeutici, il rischio aumenta a dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati a comportamento inappropriato (vedere paragrafo 4.4).
[d] La probabilità e la gravità dei sintomi da astinenza dipende dalla durata del trattamento, dalla dose e dal grado di dipendenza.

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
L'iperdosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del SNC 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.
In tutti i casi di sovradosaggio, si deve considerare la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze, per esempio in caso di tentato suicidio. I sintomi da sovradosaggio sono più pronunciati in presenza di alcol o droga, che causano una depressione del sistema nervoso centrale.

Trattamento
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. Il Flumazenil può essere utile come antidoto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ansiolitico; Codice ATC: N05BA01.

Meccanismo d'azione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Diazepam è un agonista che lega specificamente i recettori cerebrali delle benzodiazepine, potenziando così la normale trasmissione del segnale GABA. Il GABA inibisce la trasmissione del segnale mediante il quale si raggiunge una inibizione neuronale. L'effetto miorilassante è mediato da riflessi spinali sinaptici.

Effetti farmacodinamici
Diazepam è un ansiolitico che agisce attenuando i sintomi dell'ansia quali agitazione, irrequietezza e tensione. Diazepam ha anche un effetto sedativo e miorilassante.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Il diazepam è assorbito in modo rapido e completo nel tratto gastrointestinale: il picco plasmatico di diazepam si ha circa 10-20 minuti dopo la somministrazione rettale della soluzione di diazepam.

Distribuzione
Il Diazepam ed i suoi metaboliti 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 (vedere paragrafo 4.6). Il volume apparente di distribuzione è 1-2 l / kg.

Biotrasformazione
Il Diazepam è metabolizzato principalmente 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 con l'acido glucuronico. L'emivita del metabolita N-desmetildiazepam, biologicamente attivo, è di 2-4 giorni.

Eliminazione.
La curva della concentrazione plasmatica nel tempo è bifasica, una fase iniziale rapida ed ampia di distribuzione seguita da una prolungata fase di eliminazione terminale (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 nella forma in forma coniugata e circa il 10% è escreto nelle feci. La clearance di dizepam è di 20-30 ml/min.

Farmacocinetica in situazioni cliniche particolari
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 significativamente clinico.
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
Numerosi studi hanno dimostrato che le cinetiche sono modificate nei pazienti in sovrappeso, rispetto a quelle nei pazienti normopeso. In uno studio nel quale ai soggetti venivano somministrati 2 mg di diazepam la notte per 30 giorni, vi era 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 in sovrappeso. In caso di trattamento prolungato di pazienti in sovrappeso le farmacocinetiche modificate sono dovute presumibilmente al volume di distribuzione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Compromissione della fertilità
Studi riproduttivi nei ratti hanno mostrato una riduzione del numero di gravidanze e del numero di prole sopravvissuta a seguito di somministrazione di diazepam prima e durante l'accoppiamento e durante la gestazione e l'allattamento.

Teratogenicità
L'esposizione al diazepam nel corso del primo trimestre produce un aumento del rischio di labio-palatoschisi (topi), anomalie del sistema nervoso centrale e disturbo funzionale permanente nella prole (ratti).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido benzoico, acqua depurata, alcol benzilico, etanolo, glicole propilenico, sodio benzoato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Dopo l'apertura del foglio di alluminio il medicinale deve essere usato immediatamente

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Astuccio contenente 4 contenitori monodose di polietilene a bassa densità, gialli, da 5 mg/2,5 ml, confezionati singolarmente in buste di alluminio laminato.
- Astuccio contenente 4 contenitori monodose di polietilene a bassa densità, gialli, da 10 mg/2,5 ml, confezionati singolarmente in buste di alluminio laminato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Usare sistemi di raccolta appositi, se disponibili. 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

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l., via San Giuseppe 102, 21047 Saronno (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

4 contenitori monodose da 5 mg/2,5 ml (2 mg/ml) - A.I.C. n. 029417019
4 contenitori monodose da 10 mg/2,5 ml (4 mg/ml) - A.I.C. n. 029417021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06/02/1999
Data del rinnovo più recente: 31/07/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).