

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diazepam Aurobindo 5 mg/ ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml (25 gocce) di soluzione contiene:

principio attivo: diazepam 5 mg

Eccipienti con effetti noti: etanolo, glicole propilenico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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, generalmente, 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, non deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Insonnia

Il trattamento deve essere il più breve possibile.

La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino ad un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in caso affermativo, non deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

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

La dose massima non deve essere superata.

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

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

Dose media per pazienti adulti: 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 (10 gocce).

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

Modo di impiego del flacone contagocce

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

4.3 Controindicazioni

Diazepam Aurobindo è controindicato in pazienti con:

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 grave, acuta o cronica

Sindrome da apnea notturna.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, la posologia di Diazepam Aurobindo 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 Aurobindo con alcol e/o con farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale deve essere evitato, poiché potrebbe aumentare gli effetti clinici di Diazepam Aurobindo, tra cui 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 Diazepam Aurobindo ed oppioidi può comportare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di sedativi, quali benzodiazepine e farmaci correlati come Diazepam Aurobindo, e oppioidi deve essere limitata ai pazienti nei quali non è possibile ricorrere a opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere Diazepam Aurobindo in concomitanza con degli oppioidi, deve essere usata la dose minima efficace, e la durata del trattamento deve essere più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla dose al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. In tal senso, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e le persone che prestano loro assistenza (ove applicabile) in modo che siano a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Diazepam Aurobindo 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 Aurobindo 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 psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; ed è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcol. Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il brusco interruzione del trattamento sarà seguita dai sintomi da astinenza quali 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 convulsioni.

Insonnia 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. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

Durata del trattamento

La durata del trattamento 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 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 spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente. Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi, se dovessero accadere alla sospensione del medicinale. Non è possibile escludere l'insorgenza di sintomi da astinenza all'interno dell'intervallo di somministrazione 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 di astinenza.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si dovrebbe accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche e paradosse

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

Popolazioni speciali

Bambini

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

Per i pazienti anziani si raccomanda una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

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. Le benzodiazepine sono controindicate nei pazienti con insufficienza epatica severa, acuta o cronica, in quanto possono precipitare l'encefalopatia (vedere paragrafo 4.3).

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica.

Le benzodiazepine non dovrebbero essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).
Si deve utilizzare un dosaggio più basso per pazienti debilitati.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Diazepam Aurobindo contiene etanolo

Questo medicinale contiene 11,9 vol% di etanolo (alcol), ad es. fino a 188 mg per dose da 10 mg (ad es. 25 gocce, due volte al giorno), equivalenti a 4,8 ml di birra, 2 ml di vino per dose. Una dose massima giornaliera di questo medicinale somministrato a un bambino di età 2 anni pari o superiore a 12 kg comporterebbe un'esposizione a 18,8 mg / kg di etanolo che può causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) di circa 3,1 mg / 100 ml.

Una dose massima giornaliera di questo medicinale somministrato a un adulto di 70 kg comporterebbe un'esposizione a 10,7 mg / kg di etanolo che può causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) di circa 1,8 mg / 100 ml. La co-somministrazione con medicinali contenenti per es. glicole propilenico o etanolo possono portare all'accumulo di etanolo e indurre effetti avversi, in particolare nei bambini piccoli con attività metabolica bassa o immatura. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio.

Diazepam Aurobindo gocce orali contiene glicole propilenico.

Questo medicinale contiene 600 mg di glicole propilenico 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 glicole propilenico 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. (vedere anche paragrafo 4.6)

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcol

L'assunzione concomitante con alcol va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato 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. Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

Oppioidi

L'uso concomitante di farmaci sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati come Diazepam Aurobindo con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a

causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori enzimatici

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. I substrati che modulano l'attività di CYP2C19 e CYP3A, isoenzimi del citocromo P450 che regolano il metabolismo ossidativo di diazepam, possono alterare potenzialmente la farmacocinetica di diazepam (vedi paragrafo 5.2). Farmaci quali cimetidina, ketoconazolo, fluvoxamina, fluoxetina ed omeprazolo, inibitori del CYP2C19 e CYP3A, possono portare ad un'azione sedativa aumentata e prolungata.

In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di Diazepam Aurobindo 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.

Se Diazepam Aurobindo, per gravi motivi medici, viene somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria, dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno esse non dovrebbero essere somministrate alle madri che allattano al seno.

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

Diazepam Aurobindo altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, dato che può indurre sedazione, amnesia, alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

All'inizio della terapia possono insorgere: sonnolenza, anche durante il giorno, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, visione doppia. Questi fenomeni solitamente scompaiono con le successive somministrazioni. Sono state segnalate occasionalmente altre reazioni avverse che comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido e reazioni a 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, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

Tali reazioni possono essere gravi. I bambini e negli 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 psichica. E' stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Elenco degli effetti indesiderati derivanti da dati post marketing:

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

Disturbi psichiatrici:

Reazioni paradosse quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, rabbia, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento anormale e altri eventi avversi a livello comportamentale*
-Confusione, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, depressione, cambi nella 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, e fosfatasi alcalina ematica.

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.

*Con la comparsa di tali effetti, il trattamento deve essere sospeso. Queste reazioni si verificano maggiormente nei bambini e negli anziani.

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, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri deprimenti del SNC (incluso l'alcol), ma può portare a areflessia, apnea, depressione del sistema nervoso centrale con sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo. Nei casi

lievi, i sintomi includono obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravisi 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 seri nei pazienti con patologie respiratorie.

Le benzodiazepine aumentano gli effetti dell'alcool e degli altri farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale.

Trattamento

Monitorare i parametri vitali e definire misure di supporto in relazione allo stato clinico del paziente. In particolare, i pazienti possono richiedere un trattamento sintomatico per gli effetti cardiorespiratori o gli effetti sul sistema nervoso centrale.

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

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza. Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza.

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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Attraverso l'interessamento selettivo di strutture cerebrali ben definite quali il sistema limbico e l'ipotalamo, Diazepam Aurobindo determina risoluzione dell'ansia e stabilizzazione neurovegetativa e migliora la disposizione al sonno.

Grazie ad un controllo della riflessività spinale, Diazepam Aurobindo procura inoltre a dosi adeguate un netto rilassamento della muscolatura scheletrica.

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

ratto: DE₅₀ nel bloccare le convulsioni da isoniazide: 0,14 µM/Kg;

ratto: DE₅₀ nel bloccare le convulsioni da picrotossina: 1,00 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 antiansia, 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

Il diazepam ed i suoi 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.

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

Biotrasformazione

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

Il metabolismo ossidativo di diazepam, che porta alla formazione di N-desmetildiazepam (nordiazepam), 3-idrossidiazepam (tenazepam) e di oxazepam, è mediato da CYP2C19 e CYP3A, isoenzimi del citocromo P450. Come dimostrato degli studi in vitro, la reazione di idrossilazione è a carico principalmente dell'isoforma CYP3A mentre la N-demetilazione è mediata sia da CYP2C19 che da CYP3A. I risultati derivati da studi in vivo su soggetti volontari hanno confermato le osservazioni degli studi *in vitro*.

Oxazepam e tenazepam sono ulteriormente coniugati con l'acido glucuronico.

Eliminazione

La curva della concentrazione plasmatica nel tempo è bifasica, una fase iniziale rapida ed ampia di distribuzione con una emivita di circa 3 ore seguita da una prolungata fase di eliminazione terminale (emivita 20-50 ore).

L'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2 \beta}$) del metabolita attivo nordiazepam arriva fino a 100 ore a seconda dell'età e della funzionalità epatica. Il diazepam ed i suoi metaboliti sono eliminati principalmente nelle urine (circa il 70%) in forma libera o prevalentemente coniugata.

L'eliminazione può essere rallentata nei neonati, negli anziani ed in pazienti con malattie epatiche o renali, per cui è da tenere presente che le concentrazioni plasmatiche richiederanno più tempo per raggiungere la situazione di steady state.

In condizioni di stato stazionario la clearance plasmatica è di circa 23 ml/min.

L'emivita di eliminazione (β) del diazepam è di circa 32 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove di tossicità acuta hanno dato nelle specie testate valori di DL_{50} da 720 a 1800 mg/Kg dopo somministrazione orale e da 32 a 100 mg/Kg se somministrato i.v.

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

Carcinogenità

La potenziale carcinogenicità di diazepam orale è stata studiata in diverse specie di roditori.

Un aumento nell'incidenza di tumori epatocellulari si è 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

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, glicole propilenico, saccarina, arancia essenza solubile, limone essenza solubile, eritrosina (E 127), acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non sono stati rilevati fenomeni di incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Utilizzare il medicinale entro 3 mesi dalla prima apertura del flacone.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Diazepam Aurobindo è disponibile in un flaconcino di vetro da 20 ml con contagocce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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, Saronno (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“Diazepam Aurobindo 5 mg/ml gocce orali, soluzione” 1 flaconcino: AIC n. 036152015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2005

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO