

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diazepam ratiopharm Italia 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, sodio.

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 nell'adulto e nei bambini dai 2 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

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 essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso, è necessaria una rivalutazione delle condizioni del paziente.

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

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.

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 per il trattamento dell'insonnia nei pazienti adulti è da 2 mg (2 mg corrispondono a 10 gocce) due - tre volte al giorno a 5 mg (5 mg corrispondono a 25 gocce) una - due volte al giorno.

La dose massima non deve essere superata.

Popolazioni speciali

Gli individui appartenenti ai seguenti gruppi di pazienti devono essere controllati regolarmente all'inizio del trattamento. Il monitoraggio durante il trattamento è essenziale per minimizzare il dosaggio e/o la frequenza di somministrazione al fine di prevenire il sovradosaggio da accumulo, ad esempio nei bambini, negli adolescenti, negli anziani e nei pazienti con compromissione epatica.

Pazienti anziani, pazienti con funzione epatica e/o renale alterata o pazienti debilitati

2 mg due volte al giorno (2 mg corrispondono a 10 gocce) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

La distribuzione, l'eliminazione e la clearance sono modificati nei pazienti anziani, con conseguente aumento dell'emivita. La dose dovrebbe pertanto essere ridotta rispetto alla dose normalmente raccomandata.

Questi pazienti devono essere controllati regolarmente all'inizio del trattamento per minimizzare il dosaggio e/o la frequenza di somministrazione al fine di prevenire il sovradosaggio da accumulo.

Funzionalità epatica ridotta

La dose deve essere ridotta negli individui con cirrosi e con funzionalità epatica ridotta. I pazienti con compromissione epatica grave non devono essere trattati con diazepam in seguito al rischio di encefalopatia epatica.

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 ratiopharm Italia vanno diluite in acqua o altra bevanda.

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

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

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

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 grave.

Insufficienza epatica grave, acuta o cronica.

Sindrome da apnea notturna.

Primo trimestre di gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Uso concomitante di alcol e di farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale

L'uso concomitante di Diazepam ratiopharm Italia con alcol e/o con farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale deve essere evitato, poiché può aumentare gli effetti clinici di Diazepam ratiopharm Italia, 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).

Rischi derivanti dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Diazepam ratiopharm Italia e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine, o derivati come Diazepam ratiopharm Italia, con oppioidi devono essere riservati ai pazienti per i quali non siano disponibili alternative terapeutiche. Qualora Diazepam ratiopharm Italia fosse prescritto in concomitanza con gli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche la posologia al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chiunque si prenda cura di loro (se applicabile) al fine di renderli consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Anamnesi di abuso di alcol e droga

Diazepam ratiopharm Italia 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 ratiopharm Italia 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.

Astinenza

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.

Insonnia ed ansia da 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 compresi 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 di astinenza.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda anche se usate nel normale range di dosaggio; tuttavia, questo può manifestarsi in particolare quando somministrate a dosi elevate.

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). Gli effetti amnesici possono essere associati ad alterazioni del comportamento.

Reazioni psichiatriche e paradosse

Quando si usano benzodiazepine possono insorgere irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, ansia, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, 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

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

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). A causa degli effetti miorilassanti, vi è un rischio di cadute e conseguentemente di fratture dell'anca negli anziani.

Insufficienza respiratoria

È raccomandata una dose più bassa 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 grave insufficienza epatica, acuta o cronica le benzodiazepine possono precipitare l'encefalopatia (vedere paragrafo 4.3).

La dose deve essere ridotta negli individui con cirrosi e con funzionalità epatica ridotta.

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).

Le benzodiazepine dovrebbero essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcol.

Si deve utilizzare un dosaggio più basso per i pazienti debilitati.

Eccipienti:

Diazepam ratiopharm Italia contiene **etanolo**

Questo medicinale contiene 11,9 vol % di etanolo (alcol), ad esempio fino a 188 mg per la dose massima giornaliera da 10 mg (10 mg corrispondono a 50 gocce), equivalenti a circa 5 ml di birra e 2 ml di vino per dose. 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.

Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

Diazepam ratiopharm Italia contiene **glicole propilenico**

Questo medicinale contiene 618 mg di glicole propilenico in 1 ml (1 ml corrisponde a 25 gocce).

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.

Diazepam ratiopharm Italia contiene **meno di 1 mmol (23 mg) di sodio** per ml, cioè è 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 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

Oppioidi

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

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

Altre classi

L'effetto depressivo centrale può essere inoltre accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Tale uso concomitante può aumentare gli effetti sedativi e causare la depressione delle funzioni respiratorie e cardiovascolari.

Interazioni farmacocinetiche

Il diazepam è principalmente metabolizzato nei metaboliti farmacologicamente attivi N-desmetildiazepam (DMDZ), temazepam e oxazepam dagli isozimi del citocromo P450, CYP3A4 e CYP2C19.

I substrati che modulano l'attività di CYP2C19 e CYP3A possono alterare potenzialmente la farmacocinetica di diazepam (vedere paragrafo 5.2).

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

L'inibizione di questi citocromi, infatti, comporta l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di diazepam e di DMDZ che, di conseguenza, determina un'amplificazione e un 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.

Isoniazide e rifampicina

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. L'uso concomitante di rifampicina e diazepam dovrebbe essere evitato.

Fenitoina

La fenitoina è un noto induttore del CYP3A4 che aumenta il metabolismo epatico del diazepam determinandone una riduzione dell'effetto. Le concentrazioni di fenitoina dovrebbero essere monitorate più attentamente quando il diazepam viene aggiunto o sospeso. Sono stati osservati segni di intossicazione da fenitoina quando combinata con diazepam.

Agenti antivirali

Gli agenti antivirali (ritonavir, delavirdina, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir) possono inibire la via metabolica del CYP3A4 per il diazepam aumentando il rischio di sedazione e depressione respiratoria.

Pertanto, l'uso concomitante dovrebbe essere evitato.

Azoli

Antimicotici, quali voriconazolo e fluconazolo inibendo il CYP3A4 e il CYP2C19, aumentano considerevolmente l'esposizione al diazepam, determinando un aumento del rischio di effetti indesiderati e tossicità.

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.

L'uso concomitante dovrebbe essere evitato o la dose di diazepam dovrebbe essere ridotta.

Fluvoxamina

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.

Corticosteroidi

L'uso cronico di corticosteroidi può causare l'aumento del metabolismo del diazepam per induzione dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, o di enzimi responsabili della glucuronidazione, determinandone una riduzione dell'effetto.

Cimetidina

La cimetidina, poiché inibisce il CYP3A4 e il CYP2C19 riduce il metabolismo ossidativo di diazepam e di desmetil-diazepam, riducendone la clearance e prolungandone l'emivita, di conseguenza ne aumenta l'azione e il rischio di sonnolenza.

Può essere necessaria una riduzione della dose di diazepam.

Ranitidina e famotidina

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche con ranitidina e famotidina.

Omeprazolo

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.

Può essere necessaria una riduzione della dose di diazepam.

Disulfiram

Il disulfiram riduce la clearance del diazepam del 41%.

Il ridotto metabolismo del diazepam conduce ad un prolungamento dell'emivita e ad un aumento della concentrazione plasmatica di diazepam. L'eliminazione dei metaboliti N-demetilati del diazepam è rallentata e può dar luogo a effetti sedativi marcati pertanto si verifica un aumentato rischio di inibizione del SNC come ad esempio la sedazione.

Diltiazem

Il diltiazem, substrato degli stessi isoenzimi CYP del diazepam ed inibitore del CYP3A4, aumenta l'AUC e prolunga l'emivita del diazepam.

Idelalisib

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.

Modafinil e armodafinil

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

Carbamazepina

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 desmetil-diazepam.

Cisapride

La Cisapride accelera l'assorbimento del diazepam, somministrato per via orale, aumentandone temporaneamente gli effetti sedativi.

Acido valproico

Il valproato spiazza il diazepam dai suoi siti di legame con l'albumina plasmatica e ne inibisce il metabolismo aumentandone le concentrazioni sieriche.

Procinetici

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

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.

Contraccettivi orali

I contraccettivi orali inibiscono il metabolismo ossidativo del diazepam aumentandone l'effetto.

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.

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.

Succo di pompelmo

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 Cmax di 1,5 volte ($P < 0,05$), il tmax 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.

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 additivi 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 delle pupille 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 co-somministrazione di diazepam.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di Diazepam ratiopharm Italia 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 ratiopharm Italia 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 ("Floppy Infant Syndrome") 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 ratiopharm Italia 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 ratiopharm Italia altera significativamente 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 alcol, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere anche 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 del livello di coscienza, stato confusionale, stanchezza, cefalea, capogiro, debolezza muscolare, atassia, diplopia (generalmente correlati alla dose). Questi effetti solitamente scompaiono con le successive somministrazioni.

Ad alti livelli di dosaggio nei pazienti anziani possono manifestarsi condizioni di confusione.

Vi è un maggior rischio di cadute e fratture associate nei pazienti anziani che usano benzodiazepine.

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, incubo, sogni anormali, allucinazione, disturbo psicotico, iperattività psicomotoria, disturbo del comportamento.

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 psichica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Elenco degli effetti indesiderati derivanti da dati di post-marketing

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

Sindrome da astinenza (ansia, reazione di panico, palpitazioni, iperidrosi, tremore, disturbi gastrointestinali, irritabilità, percezione sensoriale interrotta, spasmi muscolari, malessere, appetito ridotto, disturbo psicotico, vaneggiamento e attacchi epilettici)*.

*La probabilità e gravità dei sintomi di astinenza dipende dalla durata del trattamento, dosaggio e il grado di dipendenza.

Patologie del sistema nervoso: riduzione del livello di coscienza, atassia, disartria, linguaggio indistinto, cefalea, tremore, capogiro, sonnolenza, amnesia anterograda**.

**Può verificarsi con dosaggi terapeutici, il rischio aumenta a dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati ad un comportamento inappropriato.

Patologie dell'occhio: diplopia, visione offuscata.

Patologie dell'orecchio e del labirinto: vertigine.

Patologie cardiache: insufficienza cardiaca incluso arresto cardiaco, bradicardia, insufficienza cardiovascolare.

Patologie vascolari: ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: depressione cardiorespiratoria inclusa insufficienza respiratoria.

Patologie gastrointestinali: nausea, bocca secca o ipersecrezione salivare, stipsi e altri disturbi gastrointestinali.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: appetito aumentato.

Patologie epatobiliari: itterizia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni cutanee quali dermatite allergica (prurito, eritema, eruzione cutanea).

Patologie renali e urinarie: incontinenza, ritenzione di urina.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: ginecomastia, dismenorrea.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione: stanchezza.

Esami diagnostici: frequenza cardiaca irregolare, transaminasi aumentate, fosfatasi alcalina ematica aumentata.

Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura: caduta e frattura. Il rischio di cadute e fratture è aumentato in pazienti che assumono in concomitanza sedativi (incluse bevande alcoliche) e nei pazienti 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, ma può portare ad 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 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, 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 benzodiazepinici, codice ATC: N05BA01.

Il 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 desmetildiazepam).

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

umentata da una modulazione allosterica positiva, con un conseguente aumento dell'azione del GABA rilasciato sul flusso ionico, post-sinaptico, del cloruro trans-membrana.

Il diazepam induce, inoltre, un netto rilassamento della muscolatura scheletrica.

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 postrecettoriali 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 estensivi (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 ed 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 l/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 volte a valutare l'attività anticonvulsivante del diazepam hanno dato i seguenti risultati:

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

ratto: DE₅₀ nel bloccare le convulsioni da picrotossina: 1,00 μ M/Kg.

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

L'attività 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.

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. Le prove di teratogenicità non hanno evidenziato un'azione in questo senso del diazepam.

Potenziale cancerogeno

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 della riproduzione e dello sviluppo

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 per cento, glicerolo, saccarina sodica, glicole propilenico, arancio essenza solubile, limone essenza solubile, eritrosina (E 127) e acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni a confezionamento integro.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Diazepam ratiopharm Italia si presenta in un flaconcino di vetro da 20 ml racchiuso in un astuccio di cartone assieme al foglietto illustrativo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V. - Swensweg 5 - 2031 GA Haarlem - Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Diazepam ratiopharm Italia 5 mg/ml gocce orali, soluzione: A.I.C. n. 036381010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Giugno 2005

Data del rinnovo più recente: 21 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/04/2022

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).