

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valium 10 mg/2 mL soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

principio attivo: diazepam 10 mg.

Eccipienti con effetti noti: alcool benzilico, etanolo, glicole propilenico, sodio benzoato, acido benzoico.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile. Uso intramuscolare, endovenoso e infusione endovenosa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Stati di agitazione. Nel campo della neurologia e della psichiatria, la somministrazione intramuscolare o endovenosa di Valium è indicata soprattutto negli stati di eccitazione motoria di eziologia diversa e nei quadri clinici paranoidei-allucinatori.

- Stato di male epilettico.

- Spasmi muscolari. In caso di spasmi muscolari gravi, di origine centrale o periferica (reumatica) e di tetano, si ottiene una rapida spasmolisi con la prima somministrazione parenterale di Valium.

- Tetano.

- Convulsioni febbrili del bambino di età superiore a 2 anni.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti

Stati di agitazione: 1-2 fiale (10-20 mg) di Valium, 3 volte al giorno per via intramuscolare o endovenosa, fino a scomparsa dei sintomi acuti.

Stato di male epilettico: dose iniziale 1-2 fiale (10-20 mg) per via endovenosa; nelle ore successive, a seconda della necessità, 2 fiale (20 mg) per via intramuscolare o in infusione endovenosa lenta.

Spasmi muscolari: una fiala (10 mg), 1-2 volte per via intramuscolare.

Tetano: una fiala (10 mg) di Valium per via endovenosa annulla lo stato spastico per 8 ore circa.

Nei pazienti anziani deve essere utilizzata la dose efficace più bassa possibile.

Questi pazienti devono essere valutati soprattutto all'inizio del trattamento al fine di minimizzare la dose e/o la frequenza di somministrazione per prevenire un sovradosaggio dovuto ad accumulo.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Valium nei bambini sotto i 6 mesi non sono state stabilite.

Indicazioni terapeutica	Età	Posologia
Stati di agitazione	>6 mesi	0,04-0,2 mg/kg ogni 3-4 ore, fino ad un massimo di 0,6 mg/kg in un periodo di 8 ore.
Stato di male epilettico	6 mesi-12 anni	0,3-0,4 mg/kg, da ripetere una volta dopo 10 minuti se necessario, fino ad un massimo di 10mg.
	12-18 anni	10 mg, da ripetere una volta dopo 10 minuti se necessario
Spasmi muscolari	>6 mesi	0,1-0,2 mg/kg ogni 2-4 ore.
Tetano	>6 mesi	0,1-0,2 mg/kg ogni 2-6 ore, con titolazione della dose se necessario.

Convulsioni febbrili del bambino di età superiore a 2 anni: 0,5 mg /kg fino ad un massimo di 10mg (1 fiala) per clisma rettale; una sola somministrazione è in genere sufficiente.

Le benzodiazepine non devono essere date ai bambini senza una attenta valutazione della indicazione e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Il dosaggio deve essere attentamente identificata.

L'iniezione endovenosa deve essere praticata lentamente (approssimativamente 0,5-1 ml = mg 5/minuto) e in un vaso di grosso calibro, di preferenza in una vena della piega del gomito (vedere paragrafo 4.4).

L'iniezione eccessivamente rapida o l'utilizzazione di un vaso di lume troppo piccolo comporta il rischio di tromboflebite e può causare apnea.

### 4.3 Controindicazioni

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

Miastenia grave.

Insufficienza respiratoria severa.

Insufficienza epatica severa, acuta o cronica.

Sindrome da apnea notturna.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

*Rischio derivante dall'uso concomitante di oppioidi*

L'uso concomitante di Valium e 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 Valium, e oppioidi deve essere limitata ai pazienti nei quali non è possibile ricorrere a opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere Valium 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).

Valium deve essere usato con estrema cautela in pazienti con storia di abuso di alcool o droga.

In pazienti con dipendenza da farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale e in pazienti con dipendenza da alcol, Valium deve essere evitato, eccetto in caso di necessità di trattamento di crisi acute di astinenza.

Soggetti predisposti, se trattati con diazepam a dosi elevate e per periodi prolungati, possono presentare dipendenza fisica e psicologica, così come avviene con gli altri farmaci ad attività ipnotica, sedativa ad azione simile. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; ed è maggiore nei pazienti con una storia di abuso di farmaci o alcol. Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, la brusca interruzione del trattamento sarà seguita dai sintomi da astinenza, quali cefalea, diarrea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o convulsioni.

L'uso di Valium per un periodo di tempo prolungato può determinare una diminuzione della risposta agli effetti delle benzodiazepine.

Le benzodiazepine ai dosaggi terapeutici possono provocare amnesia anterograda, con aumento del rischio a dosaggi più elevati. Gli effetti amnestici possono essere associati ad un comportamento inappropriato.

*Reazioni psichiatriche e paradose.*

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

Possono presentarsi sintomi da astinenza quando in corso di terapia si passa ad una benzodiazepina che ha un tempo di eliminazione più breve rispetto a quella usata precedentemente.

*Tolleranza*

Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

*Ansia di rimbalzo*

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno portato al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Inoltre, possono insorgere cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi

da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo l'interruzione brusca del trattamento, si raccomanda di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

I pazienti trattati ambulatoriamente con Valium per via parenterale, e soprattutto per via endovenosa devono essere attentamente monitorati per almeno un'ora dopo l'iniezione e, se possibile, non devono essere dimessi se non accompagnati. Occorre anche raccomandare di non guidare veicoli o usare macchinari nelle 12 ore successive alla somministrazione.

La somministrazione parenterale in soggetti con lesioni aterosclerotiche o con insufficienza cardiorespiratoria va limitata ai casi d'urgenza, per esempio infarto del miocardio e stati convulsivi. In corso di terapia si raccomandano controlli ematici e della funzione epatica.

#### Popolazioni speciali

##### Compromissione epatica e renale

Si raccomanda cautela nella gestione dei pazienti con ridotta funzionalità epatica o renale. Nei pazienti con insufficienza epatica severa, acuta o cronica le benzodiazepine possono avere un ruolo determinante nella precipitazione dell'encefalopatia (vedere paragrafo 4.3).

##### Anziani

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

##### Insufficienza respiratoria

Una dose più bassa è raccomandata per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Nei soggetti con limitata riserva polmonare ed in quelli con labilità cardiocircolatoria, è necessario ricorrere con prudenza alla somministrazione parenterale di Valium, soprattutto per via endovenosa, perché può verificarsi apnea e/o arresto cardiaco.

##### 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.

##### Somministrazione endovenosa

L'iniezione eccessivamente rapida o in un vaso di piccolo calibro può indurre l'insorgenza di tromboflebite e apnea (vedere paragrafo 4.2).

Poiché diazepam può essere assorbito dai componenti in PVC del set di infusione è necessario considerare un adeguamento di dosaggio in caso di loro utilizzo o di sostituzione con set PVC free (vedere paragrafo 6.2).

L'iniezione endoarteriosa deve essere evitata perché può indurre necrosi.

Nella maggior parte dei casi è preferibile la via intramuscolare.

##### Somministrazione intramuscolare

Nelle 12- 24 ore successive alla somministrazione di Valium per via intramuscolare è possibile avere un aumento della creatinfosfochinasi.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

#### **Valium 10 mg/2 mL soluzione iniettabile contiene 31,4 mg/2 mL di Alcol benzilico**

Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

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.

**Valium 10 mg/2 mL soluzione iniettabile contiene etanolo**

Questo medicinale contiene 10,1 vol% etanolo (alcol), ad es. fino a 160 mg per fiala, equivalenti a 4 mL di birra, 1,7 mL di vino. Può essere dannoso per gli alcolisti.

Una dose massima giornaliera di questo medicinale somministrato a un adulto di 70 kg comporterebbe un'esposizione a 13,7 mg / kg di etanolo che può causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) di circa 2,3 mg / 100 ml.

Una dose massima giornaliera di questo medicinale somministrato a un bambino di 2 anni (12 kg) comporterebbe un'esposizione a 13,3 mg / kg di etanolo che può causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) di circa 2,2 mg / 100 ml.

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.

**Valium 10 mg/2 mL soluzione iniettabile contiene glicole propilenico**

Questo medicinale contiene 828 mg di glicole per fiala.

**Valium 10 mg/2 mL soluzione iniettabile contiene sodio benzoato e acido benzoico**

Questo medicinale contiene 5 mg di acido benzoico e 95 mg di sodio benzoato per fiala. L'aumento della bilirubinemia a seguito del suo distacco dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale che può evolvere in kernittero (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale).

**Valium 10 mg/2 mL soluzione iniettabile contiene sodio**

Questo medicinale contiene circa 1,32 mmol (o circa 30 mg) di sodio per dose da 20 mg (2 fiale). Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Interazioni farmacocinetiche

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

##### *Inibitori enzimatici*

Il succo di pompelmo contiene forti inibitori del CYP3A4.

In uno studio di cinetica, in cui sono stati somministrati 5 mg di diazepam per via orale, nei soggetti che hanno assunto il medicinale con 250 ml di succo di pompelmo, l'esposizione al diazepam è risultata aumentata

(l'AUC di 3,2 volte ( $P < 0,001$ ), la 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.

Antimicotici, quali voriconazolo e fluconazolo inibendo il CYP3A4 e il CYP2C19, aumentano considerevolmente l'esposizione al diazepam. In uno studio di cinetica l'AUC di diazepam è risultata aumentata di 2,2 volte nei soggetti che hanno assunto diazepam e voriconazolo e di 2,5 volte in quelli che hanno assunto diazepam con fluconazolo.

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

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

La fluvoxamina inibisce anche entrambe le vie di degradazione del diazepam prolungando l'emivita di eliminazione, che in uno studio di cinetica è risultata passare da 51 h a 118 h per diazepam e da 62 h a 206 h per DMDZ.

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

L'omeprazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, assunto alla dose di 20 mg/die, ha ridotto la clearance del diazepam del 27% e aumentato l'emivita del 36%; alla dose di 40 mg/die ha ridotto la clearance e allungato l'emivita del 130%. L'effetto dell'omeprazolo è stato osservato soltanto nei metabolizzatori rapidi del CYP2C19.

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

La cimetidina poiché, inibisce il CYP3A4 e il CYP2C19, riduce il metabolismo ossidativo di diazepam e di desmetil-diazepam del 40-50%. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche con ranitidina e famotidina.

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

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

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

Il metabolita primario di idelalisib è un forte inibitore del CYP3A4 e aumenta le concentrazioni sieriche di diazepam; è necessario pertanto considerare una riduzione della dose.

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

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

*Cibo e antiacidi*

Il cibo e gli antiacidi riducono il tasso di assorbimento di diazepam con riduzione della sua concentrazione di picco e del tempo per raggiungerla ma non influenzano l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica.

I farmaci procinetici aumentano il tasso di assorbimento del diazepam.

La metoclopramide per via endovenosa aumenta l'assorbimento del diazepam e dimezza il tempo per raggiungere le concentrazioni di picco.

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

Fenitoina

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

#### Interazioni farmacodinamiche

Il trattamento combinato con clozapina può determinare l'insorgenza di ipotensione severa, depressione respiratoria o perdita di coscienza.

Con la combinazione di fenotiazine e benzodiazepine, possono attendersi effetti depressivi addittivi sul SNC. Sono state riscontrate sedazione, depressione respiratoria e ostruzione delle vie aeree a seguito dell'uso combinato di levopromazina e diazepam.

Effetti addittivi della olanzapina e 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 cosomministrazione di diazepam.

## **4.6 Gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

La sicurezza di Valium in gravidanza non è stata definita.

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

Valium può provocare nel feto alterazioni della frequenza cardiaca, tenerne conto in corso di monitoraggio.

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 Valium è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza può verificarsi irregolarità della frequenza cardiaca fetale. In caso di

somministrazione durante il travaglio e il parto possono insorgere ipotermia, scarsa suzione, ipotonia e depressione respiratoria nel neonato. Inoltre, neonati di madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

#### Allattamento

Se Valium 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**

Valium altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, dato che può indurre sedazione, amnesia, alterazione della concentrazione e della funzione muscolare.

Se la durata del sonno è insufficiente, o se viene assunto alcol, 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), riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, visione doppia (generalmente correlati alla dose) Questi effetti solitamente scompaiono con le successive somministrazioni. Sono stati segnalati anche disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido e reazioni a carico 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 benzodiazepinici simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, disorientamento, aggressività, nervosismo, ostilità, ansia, delirio, collera, incubi, sogni anomali, allucinazioni, psicosi, iperattività, comportamento inappropriato. Tali reazioni possono essere gravi.

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

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere paragrafo 4.4). Può verificarsi dipendenza psicologica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

#### **Elenco degli effetti indesiderati derivanti da dati di post marketing:**

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

*Disturbi psichiatrici:* stato confusionale, disturbi dell'umore e dello stato emotivo, 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, fosfatasi alcalina ematica aumentata.

*Patologie renali e urinarie:* incontinenza, ritenzione urinaria.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:* reazioni cutanee.

*Patologie dell'orecchio e del labirinto:* vertigini.

*Patologie cardiache:* insufficienza cardiaca incluso arresto cardiaco.

*Patologie epatobiliari:* ittero.

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:* possono verificarsi, soprattutto dopo rapida iniezione endovenosa, trombosi venosa, flebite, irritazione del sito di iniezione, gonfiore locale o, meno frequentemente, modificazioni a livello vascolare.

L'iniezione intramuscolo può causare dolore locale, in alcuni casi accompagnato da eritema nel sito di iniezione. L'iniezione endovenosa può provocare occasionalmente singhiozzo.

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

Può verificarsi depressione cardiorespiratoria se Valium viene somministrato per via rettale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi*

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

Nei casi più gravi si manifestano atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, coma e morte. Il coma, se sopravviene, dura solitamente poche ore ma può protrarsi più a lungo ed essere ciclico, soprattutto nei pazienti anziani. Gli effetti depressivi respiratori associati alle benzodiazepine sono più seri 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.

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**

&%PAGINA&23

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Da un punto di vista farmacologico ciò si traduce, per il diazepam, nei seguenti effetti:

- effetto "anti-conflitto", "anti-punizione", "anti-frustrazione", "disinibizione del comportamento";
- effetto anticonvulsivante;
- riduzione della veglia e della vigilanza;
- facilitazione del sonno;
- attenuazione delle risposte vegetative ed endocrine, centralmente mediate, ad emozioni e ad eccessivi stimoli afferenti;
- effetto miorilassante centrale;
- potenziamento dell'attività di agenti depressivi centrali;
- amnesia anterograda.

Gli effetti farmacologici delle benzodiazepine sembrano essere maggiori nei pazienti anziani. Dati di letteratura riportano modifiche di interazione delle benzodiazepine con il recettore GABAergico e dei meccanismi post-recettoriali che sembrano collegate all'età (vedere paragrafo 4.4).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

In seguito a somministrazione intramuscolare l'assorbimento di diazepam è completo. Il picco si ha a 30 minuti.

La velocità di assorbimento ed il picco plasmatico possono subire delle variazioni in funzione della sede e della profondità della iniezione, della quantità di tessuto adiposo e della possibile precipitazione del farmaco a livello del sito di iniezione.

La disponibilità è compresa tra il 90 ed il 100%.

In seguito a somministrazione endovenosa il diazepam raggiunge la concentrazione plasmatica di picco nei minuti immediatamente successivi alla iniezione.

Successivamente la caduta dei livelli plasmatici segue due fasi: una fase di distribuzione rapida (da 30 a 60 minuti) in cui le concentrazioni raggiungono dei valori sovrapponibili a quelli ottenuti dopo somministrazione orale, seguita da una fase di eliminazione più lenta.

La somministrazione per via rettale della soluzione iniettabile di diazepam nel bambino e nel lattante è seguita da un assorbimento molto rapido: la concentrazione plasmatica efficace viene infatti raggiunta in meno di 4 minuti.

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

### *Distribuzione*

Il diazepam è ampiamente distribuito in tutti i tessuti, nonostante il legame con le proteine plasmatiche sia elevato (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.

La sedazione e l' amnesia che insorgono immediatamente dopo la somministrazione endovenosa di diazepam si mantengono per circa un'ora. La loro immediata insorgenza è legata alla rapida distribuzione nel S.N.C. del diazepam dopo somministrazione endovenosa.

Il diazepam oltrepassa la placenta e viene escreto nel latte materno.

#### *Biotrasformazione*

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 estesi (EM) e metabolizzatori scarsi (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 emivita 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 desmetildiazepam. 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 è venuto 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<sup>-1</sup>/kg<sup>-1</sup>,  $p < 0,005$ ). 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 ed 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, diazepam determina livelli plasmatici elevati nel neonato..

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità acuta

<u>Specie</u>	<u>Vie di somministrazione</u>	<u>LD50 (mg/kg)</u>
Topo	o.s.	720
Topo	i.v.	220
Topo	s.c.	800
Topo	i.v.	100
Ratto	p.o.	1800
Ratto	i.v.	32

#### Tossicità cronica

In prove di tossicità cronica condotte per periodi fino a 88 settimane con dosi elevate (nel cane 10-40 mg/kg/die, nella scimmia 5-40 mg/kg/die, nel ratto 320 mg/kg/die) 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**

Alcool benzilico, etanolo 96%, glicole propilenico, sodio benzoato, acido benzoico, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità Valium non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### Utilizzo di set di infusione contenenti PVC

Diazepam può essere assorbito attraverso le sacche in plastica e i set di infusione contenenti PVC con una riduzione della concentrazione del 50%. L'assorbimento aumenta se le sacche vengono conservate per 24 ore o più dopo la preparazione, se poste in ambiente caldo, oppure in caso di utilizzo di un set di tubi lungo o di infusione lenta (vedere paragrafo 4.4).

Se possibile, le sacche contenenti PVC e i set di infusione devono essere evitati per l'infusione di diazepam.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

La soluzione iniettabile di Valium è stabile in soluzione glucosata al 5 o al 10% in soluzione isotonica di cloruro di sodio. La soluzione contenuta nelle fiale di Valium (non più di 4 mL = 2 fiale) va aggiunta rapidamente al volume totale del liquido di infusione (che non deve essere inferiore a 250 mL) e l'infusione iniziata immediatamente.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiale di vetro incolore, alloggiato in contenitore di materiale plastico e racchiuse, unitamente al foglio illustrativo, nell'astuccio di cartone.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

*Smaltimento dei farmaci scaduti/inutilizzati.*

Il rilascio di farmaci nell'ambiente deve essere ridotto al minimo. I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Usare sistemi di raccolta appositi, se disponibili.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche S.p.A. - Viale G.B. Stucchi, 110 - 20900 Monza (MB)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

5 fiale 10 mg/2 ml

AIC n° 019995063

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Rinnovo: Luglio 2014

&%PAGINA&27

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**Medicinale soggetto alla disciplina del DPR 309/90 e s.m.i. - Tabella Medicinali Sez. D.**

Agenzia Italiana del Farmaco