

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Librium 10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene:

Principio attivo

Clordiazepossido cloridrato 10 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

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

Poiché Librium presenta un vasto campo di indicazioni cliniche, la sua dose ottimale varia in base alla diagnosi ed alla reattività del paziente. Soltanto una posologia individuale permetterà di ottenere i migliori risultati terapeutici.

Adulti: negli stati lievi e di media gravità, 10 mg di Librium 2-3 volte al giorno, fino a 30 mg al giorno. Nelle forme più gravi 20 mg di Librium 2-4 volte al giorno.

La dose massima è di 80 mg. Generalmente la durata complessiva del trattamento non deve superare le 4 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

Negli stati di eccitazione acuta (delirium tremens, stati isterici, di panico, eccitamento degli psicotici, ecc.) si possono somministrare dosi giornaliere di Librium intorno a 50-100 mg; a seconda della necessità questa dose può essere elevata fino a 300 mg al giorno. Ottenuto l'effetto terapeutico la dose giornaliera deve essere ridotta fino a stabilire la dose di mantenimento.

È consigliabile iniziare il trattamento con la dose minima indicata, incrementandola successivamente, se necessario, dopo aver saggiato la reattività individuale. Deve essere utilizzata la dose più bassa che permette un adeguato controllo dei sintomi; la dose massima non deve essere superata. Il dosaggio e la durata del trattamento devono essere determinati su base individuale in relazione alla risposta del paziente e alla gravità del disturbo.

Il trattamento negli stati di ansia dovrebbe essere il più breve possibile. È necessario rivalutare le condizioni cliniche del paziente regolarmente per stabilire se il trattamento debba essere continuato, particolarmente in assenza di sintomi.

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile e non deve superare le 4 settimane. In determinati casi può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in questo caso, tale estensione del trattamento non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente. Poco si sa circa l'efficacia o la sicurezza delle benzodiazepine nell'uso a lungo termine. Non è raccomandato l'uso cronico a lungo termine.

Il trattamento deve sempre essere diminuito gradualmente. I pazienti che hanno assunto benzodiazepine per un tempo prolungato possono richiedere un periodo più lungo durante il quale le dosi devono essere ridotte. L'aiuto di uno specialista può essere appropriato.

Essendo il clordiazepossido una benzodiazepina a lunga durata d'azione, il paziente deve essere controllato regolarmente per diminuire, se necessario, la dose o la frequenza delle somministrazioni al fine di prevenire l'iperdosaggio dovuto all'accumulo.

Popolazioni speciali

Nel trattamento di pazienti anziani o debilitati, pazienti con danno organico cerebrale, insufficienza respiratoria e/o disfunzione renale o epatica non deve essere superata la metà delle dosi sopra indicate.

Popolazione pediatrica

Librium non deve essere usato nei bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. La sicurezza e l'efficacia nei bambini ed adolescenti non è stata ancora stabilita.

Modo di somministrazione

Uso orale. Da ingerire con acqua senza masticare.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Reazioni psicotiche senza preminente componente ansiosa.
- Miastenia grave.
- Grave insufficienza polmonare.
- Stati comatosi.
- Grave insufficienza respiratoria.
- Depressione respiratoria.
- Grave insufficienza epatica.
- Sindrome da apnea notturna.
- Storia di dipendenza (alcol, farmaci o droghe)
- Atassia spinale o cerebrale
- Intossicazione acuta da agenti depressivi del SNC (alcol, analgesici, ipnotici, neurolettici, antidepressivi e litio)
- Bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tolleranza

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

Il dosaggio del clordiazepossido deve essere individuale e corrispondere a quello minimo efficace per evitare accentuati effetti sedativi. La sensibilità del SNC verso le benzodiazepine in genere differisce infatti da paziente a paziente a seconda dell'età, del sesso, dello stato psichico e mentale e dell'interferenza con altri farmaci.

Quando il prodotto viene assunto per lunghi periodi di tempo, sorvegliare periodicamente l'andamento dei valori pressori, della crisi ematica e dello stato di funzionalità epatica e renale.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; ma la dipendenza può verificarsi anche durante il trattamento a breve termine entro il range di dosaggio terapeutico.

Specialmente nei pazienti con dipendenza da alcool e droghe, o in pazienti con anamnesi di grave disturbo della personalità, questo rischio è aumentato. Pertanto, Librium è controindicato nei pazienti con storia di dipendenze (vedere paragrafo 4.3).

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in depressione, cefalea, dolori muscolari, debolezza muscolare, nervosismo, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, cambiamenti di umore, insonnia di rimbalzo, sudorazione, diarrea e irritabilità.

Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi aggiuntivi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore ed al contatto fisico, allucinazioni o scosse epilettiche.

È stato segnalato abuso di benzodiazepine

Insonnia ed ansia di rimbalzo

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi, che hanno condotto 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.

Amnesia

Potrebbe manifestarsi 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 di tipo paradosso

Quando si usano benzodiazepine è noto che possono accadere reazioni psichiatriche e di tipo paradosso come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamenti inappropriati, altre alterazioni del comportamento, smascheramento di una depressione con tendenza suicida e altri disordini del comportamento negativo. Se ciò dovesse avvenire durante il trattamento con Librium è necessario sospendere la somministrazione. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Rischio derivante dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Librium ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o medicinali ad esse correlati come Librium con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni alternative di trattamento.

Se si decide di prescrivere Librium in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia al paragrafo 4.2).

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

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) e non deve superare le 4 settimane. Devono essere evitate prescrizioni abituali ripetute.

L'estensione della terapia oltre questo periodo non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente, quando inizia il trattamento, che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio debba 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 farmaco.

Quando si usano benzodiazepine con una lunga durata d'azione, come il clordiazepossido, è importante avvisare il paziente che è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con durata di azione breve, poiché possono presentarsi sintomi da astinenza.

Gruppi specifici di pazienti

È necessario che gli anziani ed i pazienti debilitati assumano una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2). Egualmente una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono precipitare l'encefalopatia. Nei pazienti con insufficienza epatica o renale e in quelli affetti da ipoalbuminemia il dosaggio deve essere opportunamente ridotto ad evitare la comparsa di accentuate reazioni secondarie.

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica, della fobia o dei disturbi ossessivo-compulsivi.

Le benzodiazepine non dovrebbero essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione poiché possono rivelare una depressione con tendenze suicidarie (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti). Estrema cautela deve essere usata nel prescrivere le benzodiazepine a pazienti con disturbi della personalità. Le benzodiazepine devono essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga ed alcool.

In caso di perdita o lutto, l'adattamento psicologico può essere inibito dalle benzodiazepine. A causa dell'effetto miorilassante negli anziani c'è il rischio di cadute e di conseguenti fratture.

Librium non è raccomandato durante la gravidanza. Il farmaco deve essere somministrato soltanto in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico e per brevi periodi di tempo (vedere paragrafo 4.6).

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, l'uso di Librium non è raccomandato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Librium contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il clordiazepossido, come altre benzodiazepine, può essere usato nella terapia combinata di stati depressivi o reazioni psicotiche quando è evidente una componente ansiosa. In ogni caso l'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione.

Se associato a farmaci ad attività deprimente sul SNC, come antipsicotici (neurolettici), tranquillanti, ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici ed antistaminici sedativi, Librium può rinforzarne l'azione.

Nel caso di analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica. Gli anziani richiedono una speciale supervisione. Librium in associazione con acido 4-idrossibutanoico (sodio oxibato) può causare un aumento della depressione respiratoria

L'assunzione concomitante di alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il farmaco è assunto congiuntamente ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari

Il trattamento contemporaneo con tranquillanti può aumentare gli effetti miorilassanti, in particolare i pazienti anziani trattati con alte dosi di Librium devono essere attentamente monitorati (aumento del rischio di cadute).

Quando Librium viene utilizzato in associazione con farmaci anti-epilettici gli effetti indesiderati e la tossicità possono esacerbarsi, in particolare con idantoine o barbiturici o associazioni che li includano. Pertanto deve essere posta particolare attenzione nell'aggiustamento posologico nelle fasi iniziali del trattamento.

È stato dimostrato che noti inibitori degli enzimi epatici, ad esempio cimetidina, omeprazolo, antibiotici macrolidi (eritromicina) e disulfiram possono ridurre la clearance delle benzodiazepine e possono potenziarne l'azione. Lo stesso vale per l'uso di agenti contraccettivi. Induttori noti degli enzimi epatici, ad esempio rifampicina, possono aumentare la clearance delle benzodiazepine.

Nei pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine con altri farmaci (quali agenti antipertensivi ad azione centrale, betabloccanti, agenti anticoagulanti e glicosidi cardiaci), la natura e l'entità delle interazioni non possono essere previste in modo sicuro.

Oppioidi

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

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Il clordiazepossido attraversa la barriera placentare. Sulla base dell'esperienza nell'uomo il clordiazepossido può causare malformazioni congenite come di seguito descritto quando somministrato durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Librium non è raccomandato durante la gravidanza, soprattutto durante il primo e l'ultimo trimestre di gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con clordiazepossido (vedere paragrafo 4.4).

Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato ad alte dosi o a basse dosi per un periodo prolungato durante l'ultimo trimestre di gravidanza o durante il travaglio, possono verificarsi effetti sul neonato, quali irregolarità della frequenza cardiaca fetale, difficoltà alla suzione (sindrome del bambino flaccido), 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 possono presentare un certo rischio a sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

Le osservazioni nell'uomo non hanno fino ad ora mostrato alcuna chiara evidenza di un effetto teratogeno del clordiazepossido, mentre in studi su animali sono stati osservati aumentati tassi di riassorbimento, aumento dell'incidenza di nati morti e morte neonatale, malformazioni del cranio (exencefalia, palatoschisi), anomalie polmonari e cambiamenti nel tratto urogenitale così come sono stati osservati nella prole cambiamenti comportamentali e neurochimici.

Il rischio di malformazioni con la somministrazione di dosi terapeutiche di clordiazepossido all'inizio della gravidanza sembra essere basso, anche se alcuni studi epidemiologici hanno provato un aumento del rischio per l'insorgenza di palatoschisi e ci sono alcuni casi di malformazioni e ritardo mentale di bambini esposti nel periodo prenatale dopo sovradosaggio e avvelenamento da clordiazepossido.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, la somministrazione alle madri che allattano al seno non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Fertilità

Se Librium viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve essere informata che, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, deve contattare il proprio medico per valutare la sospensione del trattamento.

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

I pazienti devono essere avvertiti che le benzodiazepine possono modificare le prestazioni di lavoro qualificato.

In base alle modalità di impiego, alla dose ed alla sensibilità individuale, la sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare, che possono essere indotte dall'assunzione di clordiazepossido, come da quella di altri farmaci del medesimo tipo di azione, possono influenzare negativamente la capacità di guidare o utilizzare macchinari.

Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti devono inoltre essere informati che l'alcool può intensificare tali alterazioni, e quindi l'alcool deve essere evitato durante il trattamento.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse, che sono state associate a clordiazepossido, sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come:

- Molto comune ($\geq 1/10$);
- Comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$);
- Non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$);
- Raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$);
- Molto raro ($<1/10.000$);
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse a farmaco
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Depressione del midollo osseo (ad esempio trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia)
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Non nota	Amnesia ¹ , allucinazioni, dipendenza, depressione ² , irrequietezza, agitazione, irritabilità, depressione del livello di coscienza, aggressività, delirio, incubi, disturbo psicotico, comportamento anomalo, disturbi emozionali, reazione a farmaco paradossa (ad esempio ansia, disturbi del sonno, insonnia, tentativo di suicidio, ideazione suicidaria)

Patologie del sistema nervoso	Comune	Sedazione, capogiro, sonnolenza, atassia, disturbi dell'equilibrio, stato confusionale
	Raro	Mal di testa, vertigini
	Non nota	Disartria, disturbi dell'andatura, disturbi extrapiramidali (ad esempio tremori, discinesia)
Patologie dell'occhio	Raro	Disturbi della vista inclusa diplopia
Patologie vascolari	Raro	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Raro	Disturbi gastrointestinali
Patologie epatobiliari	Non nota	Ittero, aumento della bilirubina nel sangue, aumento delle transaminasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Reazioni cutanee (ad esempio eruzione cutanea)
Patologie del sistemamuscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Raro	Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Disturbi della libido, disfunzione erettile, disturbi mestruali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza

- 1) amnesia anterograda può verificarsi a dosi terapeutiche, con aumento del rischio a dosi più elevate. Questo può essere associato a comportamento improprio (vedere paragrafo 4.4).
2) la depressione pre-esistente può essere smascherata dalle benzodiazepine.

Quando si utilizzano sostanze benzodiazepino-simili è noto che possono verificarsi reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato e altri effetti comportamentali avversi. Questi effetti possono essere abbastanza marcati con l'uso di questo prodotto. Sono più probabili nei bambini e negli anziani. L'uso (anche di dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può comportare sintomi da astinenza o fenomeni di rimbalzo. Si può verificare la dipendenza psicologica.

È stato segnalato abuso da benzodiazepine.

Possono verificarsi: instabilità, variazioni nella salivazione e incontinenza

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

Come con altre benzodiazepine una dose eccessiva di clordiazepossido non è generalmente pericolosa per la vita. Quando assunto con farmaci ad azione centrale, in particolare l'alcool, gli effetti del sovradosaggio rischiano di essere più gravi e, in assenza di misure di supporto possono rivelarsi fatali.

Segni e sintomi

Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del sistema nervoso centrale, che variano dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono sonnolenza, confusione mentale e letargia, nei casi più gravi, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Trattamento

Nei casi lievi i pazienti devono dormire, mentre viene controllata la funzione respiratoria e circolatoria. L'induzione del vomito non è raccomandata. L'utilizzo di carbone attivo può ridurre l'assorbimento. La lavanda gastrica non è raccomandata di routine, ma può essere fatta in casi gravi. Nei casi più gravi possono essere necessarie ulteriori misure (stabilizzazione della funzione circolatoria, monitoraggio intensivo). A causa dell'elevato legame alle proteine e dell'elevato volume di distribuzione del clordiazepossido, la diuresi forzata o l'emodiuresi sembrano essere di scarso valore. Il Flumazenil è indicato per antagonizzare l'effetto depressivo centrale in caso di intossicazioni con grave insufficienza respiratoria e cardiovascolare. Il controllo delle funzioni respiratorie e cardiovascolari deve essere mantenuto. L'antagonista delle benzodiazepine flumazenil non è indicato nei pazienti con epilessia che sono stati trattati con benzodiazepine. L'antagonismo dell'effetto delle benzodiazepine in questi pazienti può provocare convulsioni.

In caso di eccitazione, non devono essere usati barbiturici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ansiolitici, derivati benzodiazepinici

Codice ATC: N05BA02

Il clordiazepossido è una sostanza psicotropa dalla classe delle 1,4-benzodiazepine con proprietà di attenuazione della tensione, eccitazione, ansia ed effetti sedativi e ipnotici. Il clordiazepossido ha effetti rilassanti sulla muscolatura e anticonvulsivanti.

Il clordiazepossido si lega a specifici recettori delle benzodiazepine situati sui neuroni GABA-ergici e potenzia le azioni inibitorie dei neuroni GABA-ergici nel sistema nervoso. Dopo un trattamento prolungato con benzodiazepine è stato osservato sviluppo di tolleranza. L'uso cronico di benzodiazepine porta a modifiche compensatorie nel sistema nervoso centrale. I recettori GABA A possono diventare meno sensibili ai continui effetti acuti delle benzodiazepine, o come risultato di adattamento nello stesso recettore GABA A o per meccanismi intracellulari, o per cambiamenti nei sistemi neurotrasmettitori. Probabilmente molteplici meccanismi adattativi coesistono simultaneamente.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Librium è ben assorbito, con livelli di picco ematici che si raggiungono una o due ore dopo la somministrazione. Il farmaco ha un'emivita di 6-30 ore. Livelli allo stato stazionario sono generalmente raggiunti entro tre giorni.

Metabolismo

Il clordiazepossido viene metabolizzato a desmetilclordiazepossido. Nel plasma di pazienti in trattamento continuo sono stati trovati anche demoxepam e desmetildiazepam. Il metabolita attivo desmetilclordiazepossido ha un'emivita di accumulo di 10-18 ore; mentre quella del demoxepam è di

21-78 ore. Livelli allo stato stazionario di questi metaboliti attivi vengono raggiunti dopo 10-15 giorni, con concentrazioni di metabolita che sono simili a quelle del farmaco progenitore.

Eliminazione

L'eliminazione urinaria avviene sotto forma di demoxepam e oxazepam coniugati. L'emivita di eliminazione è di 7-28 ore (solitamente 20-24 ore).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Mutagenicità e cancerogenicità potenziale:

Negli studi in-vivo e in-vitro con clordiazepossido ci sono indicazioni di un effetto mutageno. Tuttavia, in sistemi di saggio analoghi i risultati sono negativi. La rilevanza dei risultati positivi attualmente è poco chiara. Negli studi di cancerogenesi nei topi è stato osservato un aumento dei tumori epatici a dosi elevate, specialmente nei maschi, mentre nessun aumento di incidenza del tumore è stata osservata nei ratti.

Tossicità riproduttiva:

In studi su animali sono stati osservati nella prole aumento dell'incidenza di nati morti e morte neonatale, malformazione del cranio (exencefalia, palatoschisi), anomalie polmonari e cambiamenti nel tratto urogenitale così come disturbi comportamentali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Talco, amido, **lattosio**.

Costituenti della capsula: Gelatina, titanio biossido, E172.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di 30 capsule rigide in blister in accoppiato di alluminio e materiale plastico

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A.

Via Felice Casati, 20

20124 Milano - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Librium 30 capsule da 10 mg AIC n: 017604101

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO