

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale:

NORMISON 20 mg capsule molli

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni capsula contiene:

principio attivo: temazepam 20 mg.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. Forma farmaceutica

Capsule molli

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine dell'insonnia.

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino ad un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

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

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

La dose massima non deve essere superata.

Dosaggio

Adulti: 10-20 mg (in circostanze eccezionali la dose può essere aumentata a 30-40 mg).

Anziani: 10 mg (in circostanze eccezionali la dose può essere aumentata a 20 mg).

La posologia e la durata della terapia devono essere adattate individualmente. La dose minima efficace deve essere prescritta per il più breve tempo possibile.

Per i pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica la dose ridotta può essere sufficiente ed il dosaggio deve essere attentamente adattato alla risposta del paziente.

Il farmaco deve essere assunto al momento di coricarsi o non oltre 30 minuti prima di coricarsi.

4.3 Controindicazioni

Miastenia gravis. Ipersensibilità alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Grave insufficienza respiratoria. Grave insufficienza epatica. Sindrome da apnea notturna. Somministrazione a bambini. Gravidanza.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

L'uso di benzodiazepine, compreso Normison, può portare a depressione respiratoria potenzialmente fatale.

Gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi sono state riportate con l'uso delle benzodiazepine. Casi di angioedema riguardanti la lingua, la glottide o la laringe sono stati riportati in pazienti dopo aver assunto la prima dose o dosi successive di benzodiazepine. Alcuni pazienti che assumevano benzodiazepine hanno avuto sintomi addizionali come dispnea, chiusura della gola, o nausea e vomito. Alcuni pazienti hanno avuto necessità di terapie al pronto soccorso. Se l'angioedema riguarda la lingua, la glottide o la laringe, si può verificare ostruzione delle vie respiratorie che potrebbe essere fatale.

I pazienti che sviluppano angioedema dopo trattamento con le benzodiazepine non devono essere trattati nuovamente con il farmaco.

Tolleranza

Ci sono evidenze di sviluppo di tolleranza agli effetti sedativi delle benzodiazepine.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine, compreso Normison, può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con dosi più alte e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool o disturbi della personalità. La potenziale dipendenza è ridotta quando Normison è usato nel dosaggio appropriato per trattamenti a breve termine. In generale le benzodiazepine devono essere prescritte solo per brevi periodi (2-4 settimane). L'uso continuo a lungo termine non è raccomandato.

Sintomi da astinenza (p. es. insonnia di rimbalzo) possono manifestarsi in seguito alla sospensione del dosaggio consigliato dopo una sola settimana di terapia. La brusca sospensione del trattamento deve essere evitata ed un esteso periodo di terapia deve essere seguito da un programma di graduale riduzione del dosaggio.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità, depressione, insonnia, sudorazione, fenomeni di rimbalzo, disforia, capogiri, movimenti involontari, nausea, vomito, diarrea, perdita di appetito, tremore, crampi addominali, mialgia, agitazione, palpitazioni, tachicardia, attacchi di panico, vertigini, iper-reflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia. 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/cambiamenti percettivi, allucinazioni/delirio o scosse epilettiche/convulsioni. Le convulsioni/crisi epilettiche possono essere più comuni in pazienti con disturbi di natura epilettica pre-esistenti oppure che fanno uso di altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva quali gli antidepressivi.

Insonnia e 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. Normison può dare potenziale abuso in pazienti con storia di abuso di droghe e/o alcool.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere sez. 4.2) a seconda dell'indicazione, ma non deve superare le quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il

trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.

Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale.

Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possono diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.

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 deve accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere sez. 4.2).

Reazioni psichiatriche e paradosse

Con l'uso di benzodiazepine sono state occasionalmente riscontrate reazioni paradosse come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, deliri, psicosi, alterazioni del comportamento, stati d'ansia, ostilità, eccitazione, disturbi del sonno/insonnia, eccitazione sessuale, sedazione, affaticamento, sonnolenza, atassia, confusione, depressione, smascheramento di depressione, capogiri, cambiamenti nella libido, impotenza, diminuzione dell'orgasmo. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Gruppi specifici di pazienti

Gli anziani devono assumere una dose ridotta (vedere sez. 4.2). Egualmente, una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria. Il dosaggio per pazienti con gravi insufficienze epatiche deve essere adattato attentamente a seconda della risposta del paziente. Dosi ridotte possono essere sufficienti per tali pazienti. Normison deve essere usato con cautela in pazienti con la funzionalità respiratoria compromessa (p. es. ostruzione polmonare cronica, sindrome da apnea notturna). Normison deve essere usato con cautela nei pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto, come tutte le benzodiazepine può precipitare l'encefalopatia epatica. Le benzodiazepine non sono consigliate 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). Una depressione pre-esistente può emergere o peggiorare durante l'uso di benzodiazepine, incluso Normison. L'uso di benzodiazepine può smascherare la tendenza al suicidio in pazienti depressi ed esse non devono essere somministrate senza un'adeguata terapia antidepressiva.

Le benzodiazepine devono essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool. I pazienti anziani o debilitati possono essere più suscettibili agli effetti di Normison, pertanto tali pazienti devono essere monitorati frequentemente ed il dosaggio attentamente adattato a seconda della risposta del paziente.

Il glicerolo contenuto nelle capsule può causare emicrania, disturbi gastrici e diarrea.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Associazione con i depressivi del sistema nervoso centrale (SNC): l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con alcool, barbiturici, antipsicotici (neurolettici), ipnotici/sedativi, ansiolitici, antidepressivi, analgesici narcotici,

antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione. La somministrazione di teofilline ed amminofilline può ridurre gli effetti sedativi delle benzodiazepine, compreso Normison.

4.6 Gravidanza e allattamento

Normison non deve essere usato durante la gravidanza.

Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale.

Un aumentato rischio di malformazioni congenite associato con l'uso di benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza è stato suggerito da numerosi studi. Nell'uomo i livelli ematici, ottenuti dal cordone ombelicale, indicano che le benzodiazepine e i loro glucuronidi passano attraverso la placenta.

Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipoattività, ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria, apnea, problemi di nutrizione e risposte metaboliche alterate da diminuita resistenza al freddo 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 per sviluppare i sintomi di astinenza nel periodo postnatale. Non è noto se Normison sia escreto nel latte materno. Tuttavia è atteso che le benzodiazepine 3'-OH (come Normison) vengano escrete in piccole quantità nel latte materno pertanto, Normison non deve essere somministrato a donne che allattano al seno, a meno che il beneficio atteso per la donna non superi il rischio potenziale per il neonato.

Sedazione ed incapacità ad assumere latte dal seno, si sono manifestate, durante l'allattamento, in neonati le cui madri assumevano benzodiazepine. I neonati nati da tali madri devono essere osservati per effetti farmacologici (comprese sedazione ed irritabilità).

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

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere sez. 4.5). Come per tutti i pazienti in terapia con farmaci che agiscono sul SNC, i pazienti devono essere avvertiti di non utilizzare macchinari pericolosi e di non guidare fino a che non sia certo che essi non presentino sonnolenza o stordimento da Normison.

4.8 Effetti indesiderati

Sonnolenza durante il giorno, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, sintomi extrapiramidali, tremore, disartria/difficoltà nella articolazione del linguaggio, convulsioni/crisi epilettiche, amnesia, disinibizione, euforia, coma, ideazione suicidaria/tentativi di suicidio, debolezza muscolare, atassia, disturbi della vista (compresi diplopia e offuscamento della vista), intorpidimento, costipazione, aumento della bilirubina, ittero, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia, reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche/anafilattoidi, angioedema, SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico), iponatremia, ipotermia, ipotensione, abbassamento della pressione sanguigna, depressione respiratoria, apnea, peggioramento dell'apnea notturna (l'entità della

depressione respiratoria per l'uso di benzodiazepine è dipendente dal dosaggio; una depressione più severa si verifica con dosaggi più alti), peggioramento della patologia ostruttiva polmonare. Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni.

Sono state segnalate occasionalmente altre reazioni avverse che comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido e reazioni a carico della cute, reazioni allergiche cutanee, alopecia.

Amnesia

Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici, il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere sez. 4.4).

Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente.

Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani.

Dipendenza

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 sez. 4.4). Può verificarsi dipendenza psichica. E' stato segnalato abuso di benzodiazepine.

4.9 Sovradosaggio

Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri depressivi del SNC (incluso l'alcool).

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

Misure generali sintomatiche e di supporto sono raccomandate; i segni vitali devono essere monitorati.

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, deve essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico, subito dopo l'ingestione con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza o in pazienti che presentano sintomi. Qualora ci sia il rischio di aspirazione, l'induzione del vomito è sconsigliata.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, deve essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Per il temazepam non è stato determinato il valore della dialisi. Le 3'-OH benzodiazepine sono, come noto, non dializzabili ed i loro metaboliti (glucuronidi) sono dializzabili con difficoltà. Attenzione speciale deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza. L'iperdosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, confusione mentale, disartria, reazioni paradose e letargia. Nei casi più gravi, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, depressione del SNC, depressione cardiovascolare, coma e raramente morte. L'antagonista delle benzodiazepine, flumazenil, può essere utilizzato in pazienti ospitalizzati come un'aggiunta al trattamento adeguato di un sovradosaggio di benzodiazepine, non come una sostituzione. Il

medico deve essere a conoscenza del rischio di crisi epilettiche in associazione con il trattamento con il flumazenil, particolarmente in coloro che usano le benzodiazepine da lungo tempo ed in caso di sovradosaggio da antidepressivi ciclici.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Benzodiazepina ad azione ipnotica

Codice ATC: N05CD07

Il temazepam è una benzodiazepina con proprietà ansiolitiche, sedative ed ipnoinducenti nonché con possibili caratteristiche muscolo-rilassanti ed anticonvulsivanti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento. Studi farmacocinetici hanno mostrato che il temazepam è ben assorbito (90-100%: l'effetto di primo passaggio è scarso, circa il 5%). Quando somministrato per via orale, il tempo per raggiungere i livelli di picco plasmatico è in genere di circa 50 minuti. I livelli plasmatici massimi osservati dopo dosi di 20 mg sono 660-1100 ng/ml. Con dosaggi multipli lo steady state (stato stazionario) viene raggiunto il terzo giorno e vi è scarso o nullo accumulo del farmaco di origine o dei suoi metaboliti.

Distribuzione. Il volume di distribuzione è da 1,3 a 1,5 l/kg di peso corporeo; per la frazione non legata è di 43-68 l/kg.

Approssimativamente il 96% del farmaco immodificato è legato alle proteine plasmatiche.

Metabolismo. Temazepam è principalmente metabolizzato nel fegato dove la maggior parte del farmaco immodificato viene direttamente coniugato all'acido glucuronico ed escreto con le urine. Meno del 5% del farmaco è demetilato ad oxazepam ed eliminato come glucuronide. I glucuronidi del temazepam non hanno mostrato alcuna attività sul SNC.

Eliminazione. Temazepam è rapidamente eliminato, molti studi hanno mostrato una emivita di eliminazione nel range di 7-11 ore (in media 8 ore). Dopo una singola dose, l'80% della dose appare nelle urine, in maggior parte in forma coniugata; il 12% della dose appare nelle feci. Meno del 2% della dose è escreto immodificato nelle urine.

Eliminazione in caso di funzionalità renale ridotta

Nell'insufficienza renale stabilizzata la clearance metabolica del temazepam, così come il livello plasmatico del temazepam non legato alle proteine, rimane entro il range normale. L'emivita di eliminazione del temazepam glucuronide è comunque aumentata, per cui questo metabolita inattivo si accumula. Come riportato alla voce "Sovradosaggio" è improbabile che il temazepam possa essere significativamente rimosso dalla dialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

Normison ha dimostrato una bassa tossicità acuta con DL50 pari a (per somministrazione orale):

- nel topo 980 mg/Kg
- nel ratto 2800 mg/Kg

Sono state condotte prove di tossicità cronica per sei mesi in ratti con dosi di 60 e 120 mg/Kg/die ed in cani con dosi di 80 e 120 mg/Kg/die senza manifestazioni di significativi effetti tossici.

Teratogenesi

Studi per verificare gli effetti del temazepam sulla discendenza condotti in ratti alla dose di 5 e 10 mg/Kg/die, non hanno evidenziato effetti teratogenici legati al farmaco.

Risultati simili si sono avuti in studi condotti su conigli alle dosi di 5 e 10 mg/Kg/die.

Carcinogenesi, mutagenesi

Studi a lungo termine su topi o ratti non hanno dato prova di potenziale carcinogenico. Il test di Ames è stato condotto su *Saccharomyces cerevisiae* e *Schizosaccharomyces pombe* senza mettere in evidenza alcuna prova di mutagenicità.

Studi sulla fertilità

Nei ratti maschi e femmine la fertilità non è stata influenzata in modo negativo da Normison.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti: macrogol 400; glicerolo; acqua depurata. Involucro capsula: gelatina; glicerolo; sorbitolo; sodio para-ossibenzoato di etile E 215; sodio para-ossibenzoato di propile E 217.

6.2 Incompatibilità

A tutt'oggi non è nota alcuna incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

2 Anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in luogo asciutto tra 15°C-25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (in PVC e alluminio) contenente 20 capsule di gelatina molle da 20 mg.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Vedere quanto riportato al sez. 4.2.

7. Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio

Meda Pharma S.p.A., Viale Brenta 18, 20139 Milano

8. Numero dell'Autorizzazione all'immissione in commercio

AIC n. 025058025.

9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Luglio 1986/Giugno 2005

10. Data di revisione del testo

Determinazione AIFA del 17 aprile 2008