

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRAZENE 10 mg compresse
PRAZENE 20 mg compresse
PRAZENE 15 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PRAZENE 10 mg compresse

Una compressa contiene:
Principio attivo: prazepam 10 mg.
Eccipiente con effetto noto: 89,04 mg di lattosio (pari a 93,73 mg di lattosio monoidrato).

PRAZENE 20 mg compresse

Una compressa contiene:
Principio attivo: prazepam 20 mg.
Eccipiente con effetto noto: 79,61 mg di lattosio (pari a 83,80 mg di lattosio monoidrato).

PRAZENE 15 mg/ml gocce orali, soluzione

1 ml (pari a 30 gocce) di soluzione contiene:
Principio attivo: prazepam 15 mg.
1 goccia = 0,5 mg.
Eccipiente con effetto noto: 746 mg di propilene glicole.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse e gocce orali soluzione.

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 o sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

PRAZENE è somministrato per via orale in dosi refratte o in dose singola.
In dosi refratte la posologia media abituale è 30 mg/die, ossia 1 compressa da 10 mg 3 volte al di. La posologia deve essere regolata gradualmente nell'intervallo tra 20 e 60 mg/die in relazione alla risposta del paziente.
In dose singola PRAZENE può essere somministrato prima di andare a letto e la dose iniziale raccomandata è 20 mg. La risposta del paziente a molti giorni di trattamento potrà permettere al medico di aumentare o occasionalmente di diminuire la dose per ottenere il massimo effetto ansiolitico con il minimo di sonnolenza durante il giorno. Il dosaggio ottimale è solitamente compreso tra 20 e 40 mg/die.
Gli stessi schemi posologici possono essere attuati con la soluzione in gocce, tenendo conto che 20 gocce contengono 10 mg di principio attivo. Le gocce vanno diluite in acqua o altra bevanda.

Gruppi specifici di pazienti

Anziani o pazienti debilitati, inclusi quelli con funzione epatica e/o renale alterata

E' generalmente sufficiente dimezzare le dosi consigliate per gli adulti per ottenere una risposta terapeutica adeguata (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del prodotto nei bambini non sono state investigate.

Si raccomanda comunque di leggere attentamente il paragrafo 4.4.

Prazene 15 mg/ml gocce orali, soluzione contiene propilene glicole. Il propilene glicole può causare eventi avversi in bambini di età inferiore ai 5 anni (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa. La dose massima non deve essere superata. Il trattamento deve essere il più breve possibile. Il paziente deve essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuo deve essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento, generalmente, non deve superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

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

Come per le altre benzodiazepine a lunga durata di azione il paziente deve essere controllato regolarmente all'inizio del trattamento per diminuire, se necessario, la dose o la frequenza dell'assunzione per prevenire l'iperdosaggio dovuto all'accumulo.

4.3 Controindicazioni

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

Miastenia gravis.

Grave insufficienza respiratoria. Grave insufficienza epatica. Sindrome da apnea notturna. Primo trimestre di gravidanza e durante il periodo di allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6)

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.

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; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

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

Insomnia 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.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2), ma non deve superare le 8-12 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.

E' importante avvisare il paziente che, essendo PRAZENE una benzodiazepina a lunga durata d'azione, è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con una durata di azione breve, poiché possono presentarsi sintomi da astinenza.

Amnesia

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

Reazioni psichiatriche e paradosse

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, 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.

Gruppi specifici di pazienti

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. Gli anziani devono assumere 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 (vedere paragrafo 4.3). 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). Le benzodiazepine devono essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Poiché PRAZENE ha effetti deprimenti il Sistema Nervoso Centrale, i pazienti devono essere avvertiti di evitare la simultanea ingestione di alcool e altri farmaci con attività deprimente il Sistema Nervoso Centrale.

L'associazione di PRAZENE con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare effetti indesiderabili da interazione (vedere paragrafo 4.5).

La posologia deve essere mantenuta entro limiti prudenziali nei pazienti con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) o con insufficienza cardio-respiratoria.

In caso di trattamento prolungato, è consigliabile praticare periodicamente controlli del quadro ematico e della funzionalità epatica.

Rischio da uso concomitante di oppioidi:

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

Se viene presa la decisione di prescrivere PRAZENE 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 paragrafo 4.2 per le raccomandazioni generali sul dosaggio).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e coloro che li assistono (ove applicabile) per renderli consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Lattosio

PRAZENE 10 mg compresse e PRAZENE 20 mg compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

PRAZENE 15 mg/ml gocce orali, soluzione contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per millilitro di soluzione orale, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Propilene glicole

PRAZENE 15 mg/ml gocce orali, soluzione contiene propilene glicole (E1520) (vedere sezione 2).

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre effetti avversi nei neonati e nei bambini con meno di 5 anni di età.

La somministrazione di propilene glicole a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso (vedere paragrafo 4.6).

Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale, che ricevono una dose pari o superiore a 50 mg/kg/giorno di propilene glicole, a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Alcool: 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 deprimenti del SNC: le benzodiazepine, incluso prazepam, producono effetti depressivi additivi sul SNC, come la depressione respiratoria, quando usate in concomitanza con altri deprimenti del SNC come: oppioidi, antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi (vedere paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

In particolare, l'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o medicinali correlati come PRAZENE con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

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.

Gli inibitori del CYP3A4 possono ridurre il metabolismo del prazepam ed incrementarne il potenziale grado di tossicità.

I contraccettivi orali possono aumentare gli effetti del prazepam, in quanto inibiscono il metabolismo ossidativo. Di conseguenza, la concomitante somministrazione di contraccettivi orali provoca un aumento delle concentrazioni seriche delle benzodiazepine sottoposte a metabolismo ossidativo.

Le pazienti che seguono una terapia con contraccettivi orali devono essere monitorate per evidenziare un eventuale aumento degli effetti del prazepam.

Le benzodiazepine devono essere associate con cautela alla clozapina, in quanto possono essere causa di effetti depressivi additivi sul sistema nervoso centrale. Nei pazienti in trattamento con clozapina contemporaneamente oppure in seguito al trattamento con benzodiazepine, sono stati osservati raramente grave stato confusionale, ipotensione e depressione respiratoria. Nei pazienti in trattamento concomitante con clozapina, il dosaggio iniziale della benzodiazepina deve essere approssimativamente pari alla metà di quello abituale, finché non sia stata raggiunta sufficiente esperienza con il paziente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi controllati adeguati in donne in gravidanza.

Non ci sono dati sufficienti sulla teratogenicità da esposizione alle benzodiazepine nell'uomo. Alcuni studi iniziali hanno indicato che l'esposizione alle benzodiazepine in utero può essere associata a malformazioni congenite. Studi successivi non hanno fornito prove evidenti sulla correlazione tra l'uso di benzodiazepine e lo sviluppo di malformazioni. Nei casi in cui è stata osservata una correlazione con le benzodiazepine, l'esposizione è avvenuta principalmente nel primo trimestre di gravidanza. La somministrazione continuativa durante l'ultimo trimestre può essere associata a un ritardo di crescita intrauterina. L'utilizzo durante l'ultimo trimestre sino alla nascita è associato a complicanze neonatali, inclusa la sindrome da distress respiratorio, la sindrome del "bambino flaccido" (ipotonia, letargia e difficoltà di suzione) e la sindrome da sospensione da farmaco (tremore, irritabilità, ipertonicità, diarrea/vomito e suzione vigorosa). Se le benzodiazepine vengono

assunte in gravidanza o se la paziente rimane incinta mentre assume le benzodiazepine, la paziente deve essere avvisata del potenziale pericolo per il feto.

Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Prazepam non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza e durante il periodo di allattamento al seno. Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno.

L'uso di prazepam ad alte dosi ha ridotto la fertilità maschile nei ratti causata probabilmente da un ritardo della spermatogenesi. Nei ratti femmina è stata osservata anche una riduzione della fertilità e dell'accoppiamento.

PRAZENE 15 mg/ml gocce orali, soluzione contiene propilene glicole (vedere paragrafo 4.4).

Sebbene propilene glicole non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di propilene glicole a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare 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 paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

PRAZENE è solitamente ben tollerato.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati durante studi clinici in doppio cieco controllati con placebo con l'impiego di una dose abituale giornaliera di 30mg in dosi suddivise.

Questi effetti sono tipici delle benzodiazepine:

Gli effetti indesiderati sono riassunti nella tabella seguente per sistema e per frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Molto comune</u>	<u>Comune</u>	<u>Non comune</u>	<u>Raro</u>	<u>Molto raro</u>	<u>Non nota</u>
<i>Disturbi Psichiatrici</i>		<i>confusione, sogni vividi</i>				
<i>Patologie del Sistema nervoso</i>	<i>sonnolenza*</i>	<i>atassia, capogiri, cefalea, iperattività (stimolazione/ec citabilità), sensazione di testa vuota, eloquio inceppato, tremori</i>	<i>sincope</i>			<i>vertigini</i>
<i>Patologie dell'occhio</i>		<i>visione offuscata</i>				
<i>Patologie cardiache</i>		<i>palpitazioni</i>				
<i>Patologie gastrointestinali</i>		<i>secchezza della bocca, disturbi gastrointestinali</i>				
<i>Patologie epatobiliari</i>						<i>disfunzione epatica</i>

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Molto comune</u>	<u>Comune</u>	<u>Non comune</u>	<u>Raro</u>	<u>Molto raro</u>	<u>Non nota</u>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		<i>diaforesi, reazioni a carico della cute</i>	<i>prurito</i>			
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		<i>dolori articolari</i>				<i>debolezza muscolare</i>
<i>Patologie renali e urinarie</i>		<i>disturbi genitourinari</i>				
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		<i>affaticamento, debolezza</i>	<i>gonfiore dei piedi</i>			
<u>Esami diagnostici</u>						<i><u>abbassamento della pressione arteriosa.</u> <u>alterazione dei test di funzionalità epatica.</u> <u>aumento di peso.</u></i>

** sonnolenza durante il giorno*

Altri effetti indesiderati segnalati sono: ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, visione doppia. 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: cambiamenti nella libido, midriasi e granulocitopenia.

Amnesia

Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici, il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati ad alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 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 paragrafo 4.4). Può verificarsi dipendenza psichica. E' stato segnalato abuso di benzodiazepine.

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

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

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale dovrebbe 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 l'obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e raramente morte.

L'ipotensione, nonostante poco probabile, può essere tenuta sotto controllo con vasopressori (quali ad esempio levarterenolo bitartrato o metaraminolo bitartrato).

Il flumazenil, un antagonista specifico del recettore delle benzodiazepine, è indicato come antidoto per il completo o parziale annullamento dell'effetto sedativo delle benzodiazepine e può essere utilizzato in caso di sospetto o noto sovradosaggio da benzodiazepine. Il flumazenil deve essere inteso quale trattamento aggiuntivo – e non sostitutivo – per la ottimale gestione del sovradosaggio da benzodiazepine. I pazienti trattati con flumazenil devono essere monitorati in termini di sedazione, depressione respiratoria ed altri effetti residui delle benzodiazepine, per un periodo di tempo appropriato dopo il trattamento. Il medico deve tener conto del rischio di convulsioni legato al trattamento con flumazenil, in particolare in pazienti che utilizzano benzodiazepine per lunghi periodi e nel caso di sovradosaggio da antidepressivi ciclici. Si raccomanda di consultare il foglio illustrativo contenuto nella confezione di flumazenil prima dell'uso.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivato benzodiazepinico ad attività ansiolitica.

ATC: N05BA11

Prazepam è un farmaco appartenente alla classe delle 1-4 benzodiazepine.

La sperimentazione farmacologica nell'animale ha evidenziato che prazepam agisce come un tranquillante minore, che la sua azione è simile a quella delle altre benzodiazepine ma con un più ampio margine tra effetto tranquillante ed effetto ipnotico. E' stato inoltre dimostrato che prazepam esercita azione miorelissante.

Le benzodiazepine agiscono a livello delle regioni limbica, talamica ed ipotalamica del sistema nervoso centrale e sono in grado di provocare qualsiasi livello richiesto di depressione del sistema nervoso, tra cui la sedazione, l'ipnosi, il rilassamento della muscolatura scheletrica e l'effetto anticonvulsivante.

Recenti evidenze indicano che le benzodiazepine esercitano il proprio effetto attraverso la stimolazione del complesso recettoriale GABA (acido gamma-amminobutirrico)-benzodiazepine.

Il GABA è un neurotrasmettitore inibitorio che esercita la propria attività a livello di specifici sottotipi recettoriali definiti GABA-A e GABA-B. Il GABA-A è il principale sottotipo recettoriale presente nel sistema nervoso centrale e si ritiene sia coinvolto nell'azione di ansiolitici e sedativi.

Si ritiene che ai recettori GABA-A siano accoppiati dei sottotipi recettoriali specifici per le benzodiazepine (BNZ). Nel sistema nervoso centrale e in altri tessuti esistono tre tipi di recettori BNZ: i recettori BNZ₁ sono ubicati nel cervelletto e nella corteccia cerebrale; i recettori BNZ₂ si trovano nella corteccia cerebrale e nel midollo spinale ed i recettori BNZ₃ nei tessuti periferici.

L'attivazione del recettore BNZ₁ media il sonno, mentre il recettore BNZ₂ agisce sul rilassamento muscolare, l'attività anticonvulsivante, la coordinazione motoria e la memoria. Le benzodiazepine legano in modo non specifico i recettori BNZ₁ e BNZ₂ che hanno come effetto finale l'incremento degli effetti del GABA. A differenza dei barbiturici, che aumentano gli effetti mediati dal GABA prolungando il tempo di apertura dei canali del cloro, le benzodiazepine potenziano l'effetto del GABA aumentando l'affinità del GABA per il proprio recettore.

Il legame del GABA al proprio sito recettoriale provoca l'apertura dei canali del cloro, provocando la conseguente iperpolarizzazione della membrana cellulare ed impedendo l'ulteriore eccitazione della cellula.

La sperimentazione di farmacologia umana ha evidenziato che prazepam ha effetti deprimenti sul Sistema Nervoso Centrale. La somministrazione orale di una singola dose di 60 mg e di dosi refratte fino a 100 mg per tre volte al giorno (300 mg/die totali) non ha mostrato effetti tossici. Prazepam ha una spiccata attività ansiolitica con la caratteristica di non determinare alcun effetto ipnotico: la sua bassa tossicità, insieme con la

manca di azione depressiva sui centri respiratori e all'effetto protratto consentono il suo utilizzo in tutte le forme ansiose.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Prazepam viene facilmente assorbito dal tratto gastroenterico indipendentemente dai valori di pH gastrico. La metabolizzazione avviene al primo passaggio attraverso il fegato e quindi nel sangue periferico il prazepam come tale è assente o presente solo in quantità molto limitate.

Nel sangue periferico si ritrova il suo principale prodotto di trasformazione, il desalchilprazepam, che ne costituisce il metabolita attivo.

Oltre a questo si ritrovano piccole quantità di 3-idrossiprazepam e di oxazepam, in forma già parzialmente glicuronata, pronti per l'escrezione urinaria e privi quindi di effetto terapeutico.

La biodisponibilità del desalchilprazepam da prazepam è del $51 \pm 5\%$.

La farmacocinetica di prazepam è caratterizzata da livelli ematici costanti ed assenza di picchi plasmatici.

Dopo somministrazione singola di una compressa da 20 mg di prazepam si raggiunge il massimo livello ematico del metabolita attivo alla 5^a-6^a ora, dopodiché senza un vero e proprio picco, il livello ematico si riduce lentamente.

L'emivita di eliminazione del metabolita attivo è di circa 60 ore ed è più prolungato negli anziani, nei soggetti obesi, nei soggetti epatopatici ed affetti da cirrosi epatica.

Dopo somministrazioni ripetute, il livello ematico aumenta per alcuni giorni e raggiunge lo stato stazionario al 9° giorno.

Sospendendo il farmaco i livelli ematici non cadono bruscamente, ma gradualmente.

Il volume di distribuzione è pari a $14,4 \pm 5,1$ litri/kg.

Il legame alle proteine plasmatiche è pari al 97,5%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi, mutagenesi e riduzione della fertilità

Prazepam, somministrato durante la gravidanza, ha provocato aborti nei conigli a dosi >25 mg/kg e morte nei ratti, nonché morte e malformazioni nei loro feti a dosi >1000 mg/kg. Gli effetti teratogeni nei ratti e gli aborti nei conigli si sono verificati a dosi rispettivamente di 162 volte e 8 volte le dosi dell'uomo, in base alla superficie corporea.

Prazepam ha ridotto la fertilità in ratti maschi alla dose di 1000 mg/kg, probabilmente a causa di un ritardo della spermatogenesi, mentre una riduzione della fertilità e dell'accoppiamento si è osservata in ratti femmina a dosi >80 mg/kg.

In uno studio prenatale e postnatale nei ratti, la somministrazione di prazepam a dosi >25 mg/kg aumentava la mortalità nella prole.

I dati preclinici sulla carcinogenesi sono limitati.

Gli studi tossicologici a lungo termine condotti su ratti e cani hanno evidenziato epatomegalia e colestasi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

PRAZENE 10 mg compresse

Una compressa contiene: lattosio, cellulosa microcristallina, amido di mais, magnesio stearato, silice colloidale anidra.

PRAZENE 20 mg compresse

Una compressa contiene: lattosio, cellulosa microcristallina, amido di mais, magnesio stearato, silice colloidale anidra.

PRAZENE 15 mg/ml gocce orali, soluzione

1 ml contiene: propilene glicole (E1520), glicole etilidietilenico, polisorbato 80, sodio saccarinato, levomentolo, anetolo, patent blu V.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

PRAZENE 10 mg compresse	scatola da 30 compresse in blister.
PRAZENE 20 mg compresse	scatola da 20 compresse in blister.
PRAZENE 15 mg/ml gocce orali, soluzione	1 flacone in vetro da 20 ml con contagocce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
via Isonzo, 71-04100 Latina

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PRAZENE 10 mg compresse	30 compresse da 10 mg:	AIC n. 023762026.
PRAZENE 20 mg compresse	20 compresse da 20 mg:	AIC n. 023762038.
PRAZENE 15 mg/ml gocce orali, soluzione	1 flacone da 20 ml:	AIC n. 023762053.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

PRAZENE 10 mg compresse	26 gennaio 1979/31 maggio 2010
PRAZENE 20 mg compresse	20 dicembre 1984/31 maggio 2010
PRAZENE 15 mg/ml gocce orali, soluzione	20 dicembre 1984/31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO