

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ESILGAN 1 mg compresse  
ESILGAN 2 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ESILGAN 1 mg compresse  
Una compressa contiene:  
Principio attivo: estazolam 1 mg  
ESILGAN 2 mg compresse  
Una compressa contiene:  
Principio attivo: estazolam 2 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Uso orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine dell'insonnia.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile: generalmente varia da pochi giorni a due settimane, fino a un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

Talvolta può rendersi necessario prolungare il periodo di trattamento oltre al massimo; in tal caso questo non deve aver luogo senza aver prima rivalutato la condizione clinica del paziente.

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

La dose massima non dovrebbe essere superata.

Il dosaggio va rapportato all'età, allo stato generale del paziente e alla sintomatologia. Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, l'uso e la posologia di Estazolam devono improntarsi a criteri prudenziali nei pazienti anziani, debilitati, in quelli con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) o con disfunzione epatica o renale o insufficienza cardiorespiratoria.

Si consigliano le seguenti dosi: insonnia comune, con sintomatologia lieve e nel paziente anziano: 0,5-2 mg la sera prima di coricarsi (mezza compressa da 1 mg, o 1 compressa da 1 mg o 1 compressa da 2 mg); insonnia ostinata, insonnia legata a malattie psichiche o dovuta a fatti nevrotici, insonnia conseguente a malattie somatiche: 2-4 mg la sera prima di coricarsi (1-2 compresse da 2 mg).

#### 4.3 Controindicazioni

Miastenia grave.

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

Insufficienza respiratoria grave.

Sindrome di apnea nel sonno.

Insufficienza epatica grave.

Età pediatrica.

Primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### **Tolleranza**

Dopo un uso ripetuto per alcune settimane, si può verificare una riduzione dell'effetto ipnoinducente delle benzodiazepine.

##### **Dipendenza**

L'uso delle benzodiazepine può portare a una dipendenza fisica e psicologica a questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione del dosaggio e della durata del trattamento. È inoltre maggiore nei pazienti con precedenti di abuso di alcool o sostanze stupefacenti.

Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento provocherà sintomi da sospensione che possono includere cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione ed irritabilità. In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici.

##### **Rischio dovuto all'uso concomitante di oppioidi**

L'uso concomitante di Esilgan e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati come Esilgan con oppioidi deve essere riservata a quei pazienti per i quali non sono possibili opzioni alternative di trattamento. Se viene presa la decisione di prescrivere Esilgan in concomitanza con gli oppioidi, deve essere usata la dose minima efficace e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche la raccomandazione generale sulla dose, paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi li assiste (se possibile) affinché siano a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

##### **Insonnia di rimbalzo**

Alla sospensione del trattamento può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con benzodiazepine. Essa può essere accompagnata da altre reazioni come: cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è più accentuato dopo una brusca interruzione del trattamento, si raccomanda di ridurre gradualmente le dosi.

##### **Durata del trattamento**

La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2), ma non dovrebbe superare le quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. Non si dovrebbe prolungare il trattamento oltre i suddetti limiti senza avere effettuato prima una nuova valutazione della situazione clinica.

Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata e spiegare esattamente come dovrà progressivamente essere ridotto il dosaggio. Inoltre è importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità che si verifichino fenomeni di rimbalzo riducendo così al minimo l'ansia provocata da tali sintomi nel caso questi dovessero insorgere nella fase di sospensione del farmaco.

Sembra che, nel caso di benzodiazepine a breve emivita, i fenomeni da sospensione possano manifestarsi nell'intervallo tra due assunzioni, specie se il dosaggio è alto.

##### **Amnesia**

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Spesso questo effetto si manifesta diverse ore dopo l'assunzione del farmaco; per ridurre tale rischio i pazienti devono quindi essere sicuri di poter avere un periodo di sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere "Effetti indesiderati").

### **Reazioni psichiatriche e paradosse**

Con l'uso di benzodiazepine possono verificarsi: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, ansia, delusione, collera, tendenze suicide, disturbi del sonno, così come reazioni psicologiche: allucinazioni, incubi, psicosi, disturbi del comportamento. Qualora ciò si verificasse, l'uso del farmaco deve essere sospeso. La comparsa di tali reazioni è più frequente nei bambini e negli anziani.

### **Gruppi specifici di pazienti**

Il farmaco deve essere somministrato con cautela nei seguenti casi: pazienti debilitati, pazienti anziani, pazienti con disturbi epatici o renali e pazienti nei quali la funzione respiratoria è seriamente depressa. Le benzodiazepine non dovrebbero essere somministrate ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 6.2).

Le benzodiazepine e i prodotti correlati devono essere usati con cautela negli anziani, per il rischio di sedazione e/o effetto miorilassante che può portare a cadute, spesso con gravi conseguenze in questa popolazione.

Eguale una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione del respiro.

Le benzodiazepine non sono indicate nel trattamento dei pazienti con grave insufficienza epatica, poiché questi farmaci possono precipitare l'encefalopatia.

Le benzodiazepine non sono raccomandate come trattamento primario delle malattie psicotiche.

Le benzodiazepine non dovrebbero essere utilizzate in monoterapia nel trattamento della depressione o dell'ansia associata a depressione (in tali pazienti può aumentare il rischio di suicidio).

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela in pazienti con precedenti di abuso di alcool o di stupefacenti.

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

**Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'assunzione concomitante con alcool va evitata.

L'effetto sedativo può essere aumentato se il farmaco viene assunto congiuntamente ad alcool. Ciò compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Associazione con i depressanti del SNC: in caso di uso in associazione con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, farmaci antiepilettici, anestetici ed antistaminici sedativi e miorilassanti, si può verificare un aumento dell'effetto depressante a livello centrale.

Questo può portare a sonnolenza, vigilanza ridotta, capacità di concentrazione e aumentare la possibilità di riflessi involontari.

Nel caso di analgesici narcotici, si può manifestare anche un'accentuazione dell'euforia, che induce un aumento della dipendenza psichica.

E' previsto che la somministrazione concomitante con ritonavir, possa comportare l'inibizione competitiva sul citocromo P 450 causando un notevole aumento della concentrazione ematica di estazolam e può causare eccessiva sedazione e depressione respiratoria.

Le sostanze che inibiscono alcuni enzimi epatici (in particolare il citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine.

In grado inferiore questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

### **Oppioidi**

L'uso concomitante di farmaci sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati come Esilgan 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).

### **Miorilassanti**

Il paziente deve essere monitorato durante l'assunzione concomitante di estazolam con rilassanti muscolari dato che l'effetto sedativo e miorilassante è considerato potenzialmente reciproco. Questo può portare a un rischio d'incremento della sedazione o della depressione respiratoria.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di Estazolam non è raccomandato nelle donne in gravidanza o che intendano intraprendere una gravidanza.

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza.

Se il farmaco viene prescritto ad una donna di età fertile questa deve essere avvertita di contattare il medico per la sospensione del trattamento, nel caso intenda intraprendere una gravidanza o sospetti di essere incinta.

Estazolam deve essere somministrato alle donne in gravidanza o alle donne che intendono intraprendere una gravidanza solo se si ritiene che il beneficio terapeutico atteso superi il possibile rischio.

Se per assolute necessità mediche Estazolam viene somministrato durante l'ultima fase della gravidanza, o durante il travaglio a dosi elevate, si possono prevedere sul neonato effetti quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, causati dall'azione farmacologica del farmaco.

Inoltre, i bambini nati da madri che hanno assunto benzodiazepine in maniera cronica durante le ultime fasi della gravidanza possono aver sviluppato dipendenza fisica e avere qualche rischio di sviluppare sintomi da sospensione nel periodo post-natale.

Poichè le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, Estazolam non deve essere somministrato alle madri durante l'allattamento al seno.

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

Estazolam compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare o usare macchine. In caso di durata insufficiente del sonno, la probabilità di una riduzione della vigilanza può aumentare. **Questi effetti sono potenziati dall'assunzione di alcool** (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti devono essere avvertiti di non guidare e di non utilizzare macchinari pericolosi quando assumono Esilgan.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza/Classificazione per sistemi e organi*	Molto Comune	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro	Non Noto
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						Depressione respiratoria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						Reazioni cutanee allergiche come rash, prurito
Disturbi psichiatrici						Dipendenza, Irritabilità, Aggressività, Agitazione, Abuso di benzodiazepine
Patologie gastrointestinali						Nausea, Bocca secca e Stipsi
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						Debolezza muscolare***
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						Sindrome da Astinenza*, Reazione a farmaco paradossa, Astenia
Patologie dell'occhio						Diplopia***

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella						Disturbo della libido
Patologie del sistema nervoso						Ottundimento delle emozioni***, Allerta ridotta***, Confusione***, Cefalea***, Atassia***, Sonnolenza, Capogiro***, Amnesia anterograda **

Note:

- \* interruzione brusca dopo l'uso continuativo può causare sintomi da astinenza. Pertanto, quando questo farmaco viene interrotto, è necessario ridurre gradualmente la dose.
- \*\* che può verificarsi a dosi terapeutiche, ma il rischio è maggiore con dosi più elevate.
- \*\*\* possono verificarsi principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono proseguendo il trattamento.

### **Amnesia**

Anche a dosaggi terapeutici può verificarsi amnesia anterograda, ma il rischio è maggiore con dosi più elevate. Gli effetti amnesici possono associarsi con alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 4.4).

### **Depressione**

Durante l'uso di benzodiazepine possono rendersi manifesti stati di depressione preesistenti.

È noto che durante l'uso di benzodiazepine o composti benzodiazepino-simili possono verificarsi le seguenti reazioni: reazioni paradosse, irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazione del comportamento. Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani.

### **Dipendenza**

L'uso continuato di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può portare allo sviluppo di dipendenza fisica: l'interruzione della terapia può causare fenomeni di rimbalzo o da astinenza soprattutto se somministrato a dosi elevate (vedere paragrafo 4.4), quindi l'interruzione del farmaco dovrebbe essere attuata riducendo gradualmente le dosi.

Si può verificare dipendenza psichica. È 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**

### **Sintomi**

Come con altre benzodiazepine una dose eccessiva non dovrebbe rappresentare un rischio per la vita, a meno che queste non siano state assunte in concomitanza ad altre sostanze deprimenti il sistema nervoso centrale (incluso l'alcool).

Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta principalmente per gradi di depressione del SNC e può andare dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi i sintomi includono sonnolenza, confusione mentale e letargia. Nei casi gravi, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione e depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

### **Trattamento**

Nel trattamento dell'iperdosaggio da qualsiasi specialità medicinale, è necessario tenere presente che potrebbero essere state assunte contemporaneamente più sostanze.

In caso di sovradosaggio di benzodiazepine per uso orale dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapresa una lavanda gastrica, con protezione delle vie respiratorie se il paziente è in stato di incoscienza. Se lo svuotamento dello stomaco non dovesse portare alcun vantaggio, somministrare

carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale dovrebbe essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia di urgenza.

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

Il flumazenil può essere utile come antidoto. Il flumazenil può stimolare lo sviluppo neurologico (convulsioni specialmente nel paziente epilettico).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ipnotici- sedativi; derivati benzodiazepinici.

Codice ATC: N05CD04

Estazolam è un ipnoinducente non barbiturico, appartenente a una famiglia di benzodiazepine: le triazolbenzodiazepine.

Estazolam esercita la sua attività ipnogenica riducendo l'eccitabilità delle strutture mesodiencefaliche e limbiche coinvolte nella modulazione dei fenomeni emozionali. Estazolam, pur avendo uno spettro farmacologico simile a quello della famiglia di appartenenza, si differenzia da altre benzodiazepine per una spiccata attività ipnoinducente, un'attività ansiolitica significativamente inferiore e un effetto miorilassante del tutto trascurabile.

Estazolam determina la rapida induzione di un sonno profondo, di durata sovrapponibile a quello fisiologico, mantenendo inalterata la normale attività onirica e predisponendo il paziente a un risveglio pronto, vigile e in condizione di umore normale.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Estazolam non determina accumulo.

Nell'animale da esperimento, Estazolam viene assorbito soprattutto a livello del duodeno e i livelli cerebrali risultano praticamente sovrapponibili a quelli ematici poiché il farmaco supera facilmente la barriera ematoencefalica.

Nell'uomo dopo somministrazione orale la comparsa di Estazolam nel plasma è rapida con una emivita di assorbimento ( $t_{1/2\alpha}$ ) di 17,1 minuti. Il picco ematico viene raggiunto entro le 6 ore. L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2\beta}$ ) è di circa 17 ore. La cinetica di eliminazione di Estazolam può essere classificata come intermedia tra quella delle benzodiazepine a breve durata di azione e quella delle benzodiazepine a lunga durata di azione.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La  $DL_{50}$  per via orale varia tra 740 e 3.200 mg/Kg a seconda della specie animale. Il farmaco non ha evidenziato effetti teratogeni e non ha influenzato la fertilità degli animali trattati.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, amido di mais, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato.

### 6.2 Incompatibilità—A tutt'oggi non è nota alcuna incompatibilità

### 6.3 Periodo di validità

4 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse:

Blister in PVC/Al termoformato-termosaldato

Astuccio da 30 compresse da 1 mg tonde, di colore bianco

Astuccio da 30 compresse da 2 mg tonde, di colore bianco

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Takeda Italia S.p.A. - Via Elio Vittorini 129 - 00144 Roma

su licenza : Takeda Pharmaceutical Company Ltd - Osaka (Giappone)

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

Esilgan 1 mg compresse: A.I.C. N° 025053012

Esilgan 2 mg compresse: A.I.C. N° 025053036

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

Esilgan 1 mg compresse: Maggio 1985/Giugno 2010

Esilgan 2 mg compresse: Settembre 1983/Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**