RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Delorazepam Hexal 1 mg/ml Gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Delorazepam Hexal 1 mg/ml Gocce orali, soluzione
1 ml di soluzione contiene
Principio attivo: 1 mg di delorazepam

Eccipienti con effetti noti: **etanolo** 97,5 mg
glicole propilenico 731 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA
Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Disturbi d'ansia. 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

Disturbi d'ansia

In medicina generale
13-26 gocce, per 2-3 volte al giorno.

In neuropsichiatria
26-52 gocce, per 2-3 volte al giorno.

Il trattamento dell'ansia deve essere il più breve possibile.
Il paziente deve essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato 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.

Insonnia
13-26-52 gocce, la sera prima di coricarsi.

Il trattamento dell'insonnia 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 tal caso ciò non deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa. La dose massima non deve essere superata.
Si consiglia di assumere Delorazepam Hexal gocce con un po' d'acqua.
Una goccia di Delorazepam Hexal contiene 38,5 mcg di clordemetildiazepam; 13 gocce= 0,5 mg.
A causa della variabilità delle risposte individuali la posologia singola e giornaliera andrà adattata all'età, alle condizioni generali ed alle caratteristiche del quadro clinico.
La dose per gli anziani e per i pazienti con funzione epatica e/o renale alterata deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione delle dosi sopraindicate.
La posologia va fissata in limiti prudenziali nei soggetti debilitati o particolarmente sensibili ed in quelli con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) o con insufficienza respiratoria.
In questi soggetti è opportuno iniziare con dosaggi bassi ed aggiustare successivamente la posologia in base ai risultati ottenuti.
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 alle benzodiazepine, al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrfo 6.1;
- Miastenia gravis;
- Grave insufficienza respiratoria;
- Grave insufficienza epatica;
- Sindrome da apnea notturna;
- Glaucoma ad angolo stretto;
- Intossicazione acuta da alcol, medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio);
- Controindicato durante la gravidanza el'allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Feritilità, gravidanza e allattamento").

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di benzodiazepine, incluso Delorazepam Hexal, 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 medicinale.

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di Delorazepam Hexal e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine, come Delorazepam Hexal o medicinali ad esse correlati, con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Delorazepam Hexal 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 nel paragrafo 4.2)

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

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 e di composti benzodiazepino-simili può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi medicinali. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di disturbi psichiatrici e/o abuso di droga o alcool. Pertanto, le benzodiazepine devono essere utilizzate con estrema cautela nei pazienti con una storia di abuso di alcol o stupefacenti. La dipendenza dal medicinale può manifestarsi alle dosi terapeutiche e/o nei pazienti senza fattori di rischio individuale.

Sintomi da sospensione
Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, l'improvvisa sospensione del trattamento o una rapida diminuzione della dose saranno accompagnati da sintomi di astinenza. Questi sintomi possono consistere in: cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o scosse epilettiche.
I sintomi da astinenza possono comparire nei primi giorni dopo l'interruzione del trattamento. Se vengono usate in associazione diverse benzodiazepine, vi è un alto rischio di dipendenza dal medicinale, indipendentemente dai sintomi d'ansia e ipnotici.
Sono stati riportati anche casi di abuso.
Altri sintomi sono: depressione, insonnia, sudorazione, tinnito persistente, movimenti involontari, vomito, parestesia, alterazioni percettive, crampi addominali e muscolari, tremore, mialgia, agitazione, palpitazioni, tachicardia, attacchi di panico, vertigini, iper-reflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia.

Depressione
Le benzodiazepine non devono essere utilizzate da sole per il trattamento della depressione o dell'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).

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 e composti benzodiazepino-simili 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.

Altre reazioni psichiatriche e paradosse
In alcuni pazienti, le benzodiazepine e i composti benzodiazepino-simili possono condurre ad una sindrome che associa diversi livelli del disturbo dello stato di coscienza come quelli di comportamento e di memoria. Sono stati osservati i seguenti effetti:irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento, sincope e sonnambulismo (vedere 4.8).). Questa sindrome può essere accompagnata da disturbi potenzialmente pericolosi per il paziente o per gli altri, come: modo di comportarsi insolito del paziente, autolesionismo o aggressione diretta, in particolare se le persone vicine al paziente cercano di limitare la sua attività, possono seguire degli automatismi a seguito di amnesia post-evento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti negli anziani e nei bambini.. Pertanto, le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario delle malattie psicotiche. La presenza di depressione deve essere sempre esclusa in particolare nei disturbi iniziali e

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

mattutini del sonno, poiché i sintomi sono oltretutto diversamente mascherati e sono sempre presenti i rischi causati dalla malattia di base (ad esempio tendenze suicidarie).

Amnesia
Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del medicinale. Per ridurre questi rischi si raccomanda di assumere il medicinale immediatamente prima di andare a dormire (vedere "Posologia e modo di somministrazione"). Ci si deve anche accertare che il paziente possa avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore. (Vedere 4.8 "Effetti indesiderati")

Gruppi specifici di pazienti*:*
Popolazione pediatrica*:* il Delorazepam Hexal non deve essere somministrato ai pazienti di età inferiore ai 18 anni senza un'attenta valutazione dell'effettiva necessità del trattamento.La durata del trattamento deve essere la più breve possibile.
Pazienti anziani*:* l'uso delle benzodiazepine può essere associato con un aumento del rischio di cadute dovuto agli effetti indesiderati quali atassia, debolezza muscolare, capogiri, sonnolenza, stanchezza e affaticamento e perciò si raccomanda di trattare con cautela i pazienti anziani. Gli anziani devono assumere una dose ridotta o non devono essere trattati affatto .
Pazienti con insufficienza respiratoria cronica*:* una dose più bassa è consigliata nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria (vedere anche 4.3 "Controindicazioni").
Pazienti con grave insufficienza epatica: si raccomanda di trattare con cautela i pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto il Delorazepam Hexal come tutte le benzodiazepine può precipitare l'encefalopatia epatica.
Pazienti con insufficienza renale: il Delorazepam Hexal deve essere somministrato con cautela nei pazienti con grave insufficienza renale.
Pazienti con psicosi: le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario delle malattie psicotiche.
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.

Le stesse misure prudenziali devono essere adottate per i pazienti con insufficienza cardiaca e bassa pressione sanguigna i quali devono essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con Delorazepam Hexal (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici).

Durata del trattamento
La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere "Posologia e modo di somministrazione") a seconda dell'indicazione e non deve superare le quattro settimane per l'insonnia ed otto-dodici settimane nel caso dell'ansia, 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 che 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 presentarsi alla sospensione del medicinale.
Quando si usa Delorazepam Hexal, benzodiazepina a lunga durata di azione è importante avvisare il paziente che è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con una durata di azione breve, poiché possono presentarsi sintomi di astinenza.
In caso di trattamento prolungato è consigliabile procedere a controlli del quadro ematico e della funzione epatica.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Delorazepam Hexal 1 mg/ml gocce orali, soluzione contiene:

- il 12,4% vol/vol di **etanolo** cioè fino a 195 mg per dose massima (52 gocce), equivalenti a 4,96 ml di birra ed a 2,07 ml di vino per dose. Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione in donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie del fegato o epilessia.
- 731 mg di **glicole propilenico** per ml (equivalente a 26 gocce)
  La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei bambini con meno di 5 anni di età.
  Sebbene il glicole propilenico 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 glicole propilenico a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.
  Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a glicole propilenico come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.
- meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per dose massima (52 gocce), cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcool
L'assunzione concomitante con alcool deve essere evitata. L'effetto sedativo delle benzodiazepine e dei composti benzodiazepino-simili può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool. La conseguente compromissione dello stato di allerta può rendere pericoloso guidare auto e operare su macchinari. Evitare l'assunzione di bevande alcoliche e di medicinali che contengono alcool.

Deprimenti del SNC
L'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, medicinali antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi.
L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

Oppioidi
L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine come Delorazepam Hexal o medicinali ad esse correlati, con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento devono essere limitate. (vedere paragrafo 4.4).
É stato anche riscontrato un possibile aumento dell'euforia che può aumentare la dipendenza psichica.

Medicinali che influenzano il metabolismo farmacologico tramite citocromo P450
I 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 o amminofilline può ridurre gli effetti delle benzodiazepine.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

<u>Gravidanza</u>
Il Delorazepam Hexal non deve essere utilizzato durante la gravidanza, il parto e l'allattamento.
Se il medicinale 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.
Le benzodiazepine possono causare danno al feto quando sono somministrate a donne in gravidanza.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Se, per gravi motivi medici, il medicinale è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del medicinale.
Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine o composti benzodiazepino-simili cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica ed essere a rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

Allattamento
Poiché le benzodiazepine vengono escrete nel latte materno, non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Delorazepam Hexal.

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. Le reazioni possono essere alterate in relazione al tempo di ingestione, della sensibilità individuale e alla dose. Questo si verifica con un'alta dose in associazione ad alcol. Se la durata del sonno è stata insufficiente la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

4.8 Effetti indesiderati
Gli effetti indesiderati, qualora si verifichino, vengono normalmente osservati all'inizio del trattamento e generalmente diminuiscono di intensità o scompaiono con il progredire della terapia, oppure riducendo il dosaggio.
Delorazepam Hexal è in genere ben tollerato. I seguenti effetti indesiderati sono stati classificati secondo classificazione sistemica organica e secondo il tipo di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: Molto comune (≥ 1/10); Comune (≥ 1/100; < 1/10); non comuni (≥ 1/1000; < 1/100); Raro (≥ 1/10.000; < 1/1.000) ; Molto raro (< 1/10.000); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema emolinfopoietico
Raro: trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia.

Disturbi del sistema immunitario
Non nota: reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche/anafilattoidi, angioedema.

Patologie endocrine
Raro: SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non nota: modificazioni dell'appetito, iponatremia.

Disturbi psichiatrici
Comune: confusione, riduzione della vigilanza, ottundimento delle emozioni
Raro: disinibizione, euforia, ideazione suicidaria/tentativi di suicidio.
Non nota: ansia, agitazione, disturbi del sonno.

Patologie del sistema nervoso
Molto Comune: atassia.
Comune: sonnolenza, sedazione
Raro: sintomi extrapiramidali: tremori, vertigini, cefalea, disartria/difficoltà nella articolazione del linguaggio, amnesia, coma.
Non nota: convulsioni/crisi epilettiche, disturbi dell'equilibrio, compromissione dell'attenzione/concentrazione, disorientamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'occhio
Raro: diplopia, visone offuscata.

Patologie cardiache
Comune: tachicardia.

Patologie vascolari
Raro: ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non nota: depressione respiratoria (*), apnea, peggioramento dell'apnea notturna, peggioramento della patologia ostruttiva polmonare e manifestazioni autonomiche.

(*) L'entità della depressione respiratoria per l'uso di benzodiazepine è dipendente dal dosaggio; una depressione più severa si verifica con dosaggi più alti.

Patologie gastrointestinali
Raro: nausea, costipazione.
Non nota: disturbi gastrointestinali di vario genere.

Patologie epatobiliari
Raro: aumento della bilirubina, ittero, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Raro: eruzioni cutanee, alopecia
Non nota: reazioni cutanee

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo
Comune: debolezza muscolare

Patologie renali e urinarie
Raro: incontinenza urinaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Non comune: cambiamenti della libido

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: stanchezza, astenia,
Raro: ipotermia

In caso di superdosaggio relativo, possono raramente osservarsi sintomi più rilevanti, che di norma spariscono spontaneamente in pochi giorni o per aggiustamento della posologia: atassia, disartria, ritenzione urinaria, vertigini, tremori, eruzioni cutanee, alterazione della libido.

L'incidenza di sedazione e senso di instabilità aumenta con l'età.

Reazioni avverse della classe delle Benzodiazepine (BDZ)
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. Una volta che si è sviluppata dipendenza fisica, la brusca interruzione del trattamento potrà essere

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

accompagnata da sintomi da astinenza. Questi possono consistere in ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, mal di testa e dolori muscolari. Nei casi gravi possono comparire i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, allucinazioni, parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, iperacusia e scosse epilettiche.

Insonnia ed ansia di rimbalzo

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria quale l'insonnia, che ricorre in forma aggravata a seguito del trattamento con benzodiazepine.

Sintomi da astinenza

Poiché dopo la brusca interruzione del trattamento il rischio di fenomeni da astinenza e di rimbalzo è maggiore, si raccomanda una graduale diminuzione della dose. Il paziente deve essere informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo per minimizzare l'ansia provocata da tali sintomi, che possono presentarsi quando le benzodiazepine vengono sospese.

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, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi; sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Amnesia

Amnesia anterograda può avvenire anche alle dosi terapeutiche, il rischio aumenta alle dosi più alte. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere 4.4).

Inoltre sono state riportate con le benzodiazepine raramente altre reazioni avverse che comprendono: aumento della bilirubina, ittero, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia, SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico).

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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

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 l'alcool).

Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del SNC che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi i sintomi includono sonnolenza, stanchezza, atassia, disturbi della visione, obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi i sintomi possono includere: sonno profondo, incoscienza, atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Trattamento

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'uso di Flumazenil può essere utile, quando i sintomi osservati sono gravi.

Attenzione speciale deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

In caso di ipotensione devono essere utilizzati medicinali per la circolazione periferica tipo noradrenalinico e volemico. E' richiesta ventilazione assistita in caso di compromissione respiratoria, che può anche essere causata da rilassamento periferico muscolare.
Il flumazenil, antagonista delle benzodiazepine, può essere utilizzato come antidoto, nei pazienti ospedalizzati, in aggiunta al trattamento adeguato di un sovradosaggio di benzodiazepine, non come una sostituzione.
Il Flumazenil ha un'emivita di eliminazione che va da 40 a 80 minuti. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione a causa della sua breve durata di azione; possono essere necessarie ulteriori dosi di flumazenil. L'antagonismo causato dal Flumazenil sugli effetti delle benzodiazepine può aumentare il rischio della comparsa di disturbi neurologici (convulsioni), specialmente nei pazienti affetti da epilessia.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ansiolitici, derivati benzodiazepinici.
Codice ATC: N05BA.
Il clordemetildiazepam, al pari di altre benzodiazepine, possiede attività ansiolitica, ipnoinducente, miorilassante e anticonvulsivante.
Studi di farmacodinamica hanno dimostrato che la presenza dell'atomo di cloro in posizione 7 del fenile del clordemetildiazepam rende la molecola relativamente più attiva rispetto ad altre benzodiazepine. Il clordemetildiazepam ha dimostrato una elevata affinità per i recettori cerebrali specifici (Ki 1.3+-0.1).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il clordemetildiazepam è ben assorbito dopo somministrazione orale e il tempo di picco ematico per le gocce (pari a 1 mg) è di 45 minuti. Le concentrazioni ematiche corrispondenti al picco sono 14,5 ng/ml. La biodisponibilità delle forme orali, compresse e soluzione, è rispettivamente 87% e 81,3% del valore ottenuto per via endovenosa. L'emivita di eliminazione varia in relazione all'età. Negli adulti l'emivita di eliminazione risulta essere 96,9 ore (+/-19,7) per le gocce dopo somministrazione di una dose da 1 mg. Nei bambini di età compresa tra i 7 mesi e i 12 anni la dose orale (soluzione) di 30 µg/kg mostra un'emivita di eliminazione di 40 ore per bambini di 7 mesi, 27 ore in soggetti di età compresa tra i 2 e i 3 anni e di 34 ore in bambini di età superiore. Il clordemetildiazepam può essere pertanto classificato tra le benzodiazepine a lunga emivita. La clearance totale media dopo somministrazione orale di 2 mg è 0,11ml/min/kg e il volume totale apparente di distribuzione è di 0,94 l/kg. Uno studio effettuato su pazienti ospedalizzati dopo somministrazione di 0,5 mg di clordemetildiazepam 2 volte al giorno ha documentato che la concentrazione allo steady state viene raggiunta dopo circa 20 giorni. Il tempo per raggiungere può essere ridotto aumentando la frequenza di somministrazione.
La somministrazione di clordemetildiazepam con il cibo rallenta la velocità di assorbimento del medicinale senza modificare la quantità di dose assorbita rispetto alla condizione di digiuno.
In pazienti con alterazione della funzionalità epatica è stato osservato un assorbimento di clordemetildiazepam relativamente più lento con una maggiore biodisponibilità e una maggiore frazione libera della molecola, la cui clearance è pari ad unquinto rispetto ai controlli. Il volume di distribuzione del clordemetildiazepam assunto per os da pazienti con alterazione della funzionalità epatica è pari alla metà di quello dei controlli sani.
In pazienti con alterazione della funzionalità renale in dialisi è stato osservato un assorbimento di clordemetildiazepam relativamente più lento con una buona biodisponibilità (82%) e una maggiore frazione libera della molecola.
La degradazione metabolica del clordemetildiazepam avviene per ossidrilazione in posizione 3 con formazione di 3-OH-clordemetildiazepam. Il maggiore metabolita urinario inattivo è il glucuronide del 3-OH-clormetildiazepam; sono inoltre presenti altri metaboliti minori inattivi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I valori di tossicità acuti espressi come DL50 dopo somministrazione per os nel topo e nel ratto sono risultati rispettivamente pari a 1100 mg/kg e 2000 mg/kg.
La tossicità cronica è stata studiata somministrando per 180 giorni il principio attivo per via orale nei ratti (0,2-2 mg/kg/die) e nel cane (0,150 mg/kg/die). Dall'insieme dei dati ottenuti si può concludere che il clordemetildiazepam è ben tollerato.
Studi eseguiti somministrando per os il medicinale per 104 settimane a ratti Sprague-Dawley con dosaggi di 0,15, 1,20, e 9,60 mg/kg/die hanno dimostrato che il principio attivo non possiede proprietà cancerogene né incrementa la frequenza di insorgenza di tumori spontanei.
Test in vitro hanno escluso che il medicinale possieda proprietà mutagene.

6.INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Eccipienti: **Etanolo 96%,** glicerolo, acqua depurata, ammonio glicirrizinato, saccarina **sodica**, **glicole propilenico.**

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.
Validità dopo prima apertura del flacone: 12 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Flacone di vetro da 20 ml, con tappo a vite e contagocce, confezionato in un astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Sandoz S.p.A.
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC n. 036481012 - 1 mg/ml Gocce orali, soluzione, flacone da 20 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Marzo 2005/Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco