

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE **TREPIDAN**

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo: Prazepam mg 10

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese da 10 mg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

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

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

4.2. **Posologia e modo di somministrazione**

La posologia deve essere regolata a seconda della sensibilità individuale alla sostanza. Mediamente sono sufficienti 2-3 compresse da 10 mg al giorno che, secondo il giudizio del medico, possono essere aumentate fino a 6-8.

Nei trattamenti prolungati può essere sufficiente una posologia di 1-2 compresse al giorno.

Nel trattamento di pazienti anziani e di pazienti con funzione epatica e/o renale alterata la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Il trattamento dovrebbe essere iniziato con la dose consigliata più bassa. La dose massima non dovrebbe essere superata.

Ansia:

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile. Il paziente dovrebbe essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato dovrebbe essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento, generalmente, non dovrebbe 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 dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente. Come per le altre benzodiazepine a lunga durata di azione il paziente dovrebbe 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**

Miastenia gravis. Ipersensibilità alle benzodiazepine. Grave insufficienza respiratoria.
Grave insufficienza epatica. Sindrome da apnea notturna.

Agenzia Italiana del Farmaco

4.4. **Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

Il prodotto può potenziare l'effetto di analgesici, sedativi e ipnotici. Come tutti gli psicofarmaci, si sconsiglia l'assunzione di bevande alcoliche per tutto il periodo in cui si è sotto l'effetto del farmaco.

I pazienti affetti da insufficienza cardiaca e ipotonia devono assumere il prodotto sotto stretta sorveglianza del medico.

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione.

In caso di impiego prolungato è consigliabile sorvegliare periodicamente l'andamento dei valori pressori, della crasi ematica e della funzionalità epatica.

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 dovrebbe essere la più breve possibile (*vedere Posologia e modo di somministrazione*), ma non dovrebbe superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quanto 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 delle 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 prazepam una benzodiazepina a lunga durata d'azione, è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con una durata di azione breve, poiché possano presentarsi sintomi di 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 *Effetti Indesiderati*).

Reazioni psichiatriche e paradosse

Quando si usano le benzodiazepine è noto che possono accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale dovrebbe essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Gruppi specifici di pazienti

Le benzodiazepine non dovrebbero essere date 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 *Posologia e modo di somministrazione*). 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. Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica. Le benzodiazepine non dovrebbero 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 dovrebbero essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini

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 depressivi del SNC: l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, 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.

4.6. **Gravidanza e allattamento**

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza e durante il periodo di allattamento al seno.

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.

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 ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco.

Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi di astinenza nel periodo postnatale. Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non dovrebbero essere somministrate alle madri che allattano al seno.

4.7. **Effetti sulla capacità di guidare e di usare 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 *Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione*).

4.8. **Effetti indesiderati**

Effetti indesiderati segnalati sono: sonnolenza, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, 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: disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido e reazioni a carico della cute.

E' possibile il verificarsi di ipotensione arteriosa, disturbi locomotori con sintomi extrapiramidali. Eccezionalmente con l'uso di benzodiazepine sono stati riferiti: edema, nausea, disfunzioni epatiche di norma reversibili con certezza all'uso del farmaco.

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 *Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso*).

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 *Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso*). 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 deprimenti del SNC (incluso alcool).

Nel trattamento dell'iperdosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe essere considerata 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 molto raramente morte. Il "Flumazenil" può essere utile come antidoto.

5. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Il principio attivo del Trepidán è costituito da prazepam, 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 miorilassante. 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 mancanza di azione depressiva sui centri respiratori e all'effetto protratto consentono il suo utilizzo in tutte le forme ansiose.

Inoltre, per la sua azione miorilassante, può essere utilmente impiegato negli spasmi muscolari di origine centrale e periferica.

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 metabolica attivo alla 5^a-6^a ora, dopo di che senza un vero e proprio picco, il livello ematico si riduce lentamente. L'emivita di eliminazione del metabolica 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±5,1 litri/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è pari al 97,5%.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: è stata valutata su topo albino e ratto albino per via orale e intraperitoneale (topo DL 50 os; 2000 mg/kg; DL50 ip: 400 mg/kg - ratto DL50 os > 2000 mg/kg; DL50 ip: 400 mg/kg).

Tossicità cronica: è stata valutata su ratto e cane per via orale alle dosi, rispettivamente, di 5-10-15 mg/kg die e 5-10 mg/kg die per 120 giorni.

I parametri controllati, non hanno evidenziato nessuna azione tossica. Prove di teratogenesi eseguite sul ratto e sul coniglio non hanno evidenziato alcun potere teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

Cellulosa microgranulare, lattosio, magnesio stearato.

6.2. Incompatibilità

Non note.

6.3. Validità

36 mesi.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna.

6.5. Natura e capacità del contenitore

Scatola da 30 compresse da 10 mg in blister.

6.6. Istruzioni per l'uso

Somministrare per via orale con l'aiuto di un po' d'acqua.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genetic S.p.A. – Via della Monica, 26 – 84083 Castel San Giorgio (SA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. N° 023894013

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11.04.1979 / 31.05.2010

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO