

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Delorazepam Aurobindo Italia 0,5 mg compresse  
Delorazepam Aurobindo Italia 1 mg compresse  
Delorazepam Aurobindo Italia 2 mg compresse  
Delorazepam Aurobindo Italia 1 mg/ml gocce orali, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **Delorazepam Aurobindo Italia 0,5 mg compresse**

Ogni compressa contiene 0,5 mg di delorazepam.

Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio monoidrato.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### **Delorazepam Aurobindo Italia 1 mg compresse**

Ogni compressa contiene 1,0 mg di delorazepam.

Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio monoidrato, giallo arancio S (E110).  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### **Delorazepam Aurobindo Italia 2 mg compresse**

Ogni compressa contiene 2,0 mg di delorazepam.

Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio monoidrato.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### **Delorazepam Aurobindo Italia 1 mg/ml gocce orali, soluzione**

1 ml di soluzione contiene 1 mg di delorazepam.

Eccipiente(i) con effetti noti: etanolo, propilene glicole  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.  
Gocce orali, soluzione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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.

### Posologia

#### **Ansia**

**In medicina generale**      compresse: 1 compressa da 0,5-1 mg, per 2-3 volte al giorno;  
  gocce: 13-26 gocce, per 2-3 volte al giorno.

**In neuropsichiatria**      compresse: 1 compressa da 1-2 mg, per 2-3 volte al giorno;  
  gocce: 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, in particolare 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**

Compresse: 1 compressa da 0,5-1-2 mg, la sera prima di coricarsi.

Gocce: 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.

Per calcolare la dose di gocce corretta, si tenga conto che una goccia di Delorazepam Aurobindo Italia contiene 38,5 mcg di delorazepam e 13 gocce sono pari a 0,5 mg.

### *Popolazioni speciali*

La dose per gli anziani e per i pazienti con funzione epatica e/o renale alterata deve essere attentamente stabilita valutando 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.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Si consiglia di assumere Delorazepam Aurobindo Italia gocce sciogliendole con un po' d'acqua.

### 4.3 Controindicazioni

Delorazepam Aurobindo Italia è controindicato nei seguenti casi:

- 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.
- Glaucoma ad angolo stretto.
- Intossicazione acuta da alcol, medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio).
- Durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di benzodiazepine, incluso Delorazepam Aurobindo Italia, può portare a depressione respiratoria potenzialmente fatale.

#### *Gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi*

Gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi sono state riportate con l'uso delle benzodiazepine.

Casi di angioedema riguardanti la lingua, la glottide o la laringe sono stati riportati in pazienti dopo aver assunto la prima dose o dosi successive di benzodiazepine. Alcuni pazienti che assumevano benzodiazepine hanno avuto sintomi addizionali come dispnea, chiusura della gola, o nausea e vomito. Alcuni pazienti hanno avuto necessità di terapie al pronto soccorso. Se l'angioedema riguarda la lingua, la glottide o la laringe, si può verificare ostruzione delle vie respiratorie che potrebbe essere fatale. I pazienti che sviluppano angioedema dopo trattamento con le benzodiazepine non devono essere trattati nuovamente con il farmaco.

#### *Tolleranza*

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 farmaci.

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 di abuso di droga o alcol. Pertanto, le benzodiazepine devono essere utilizzate con estrema cautela nei pazienti con una storia di abuso di alcol o stupefacenti. La dipendenza dal farmaco 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 alle 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 farmaco, 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 raccomanda di effettuare una diminuzione graduale della dose.

#### *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 paragrafo 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 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 anterograda*

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 paragrafo 4.2). Ci si deve anche accertare che il paziente possa avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8).

#### *Rischio dall'uso concomitante di oppioidi*

L'uso concomitante di Delorazepam Aurobindo Italia ed 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 Aurobindo Italia, 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 Aurobindo Italia

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 attentamente valutati 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).

#### Gruppi specifici di pazienti

**Pazienti pediatrici:** Delorazepam Aurobindo Italia 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 di 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. Dopo un'attenta valutazione medica della effettiva necessità di trattamento, gli anziani devono assumere una dose ridotta o non devono essere monitorati dal medico.

**Pazienti con grave insufficienza respiratoria cronica:** una dose più bassa è consigliata nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.3).

**Pazienti con grave insufficienza epatica:** si raccomanda di trattare con cautela i pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto Delorazepam Aurobindo Italia, come tutte le benzodiazepine, può precipitare l'encefalopatia epatica (vedere paragrafo 4.3).

**Pazienti con insufficienza renale:** Delorazepam Aurobindo Italia 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 alcol.

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 Aurobindo Italia (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 paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione e non deve superare le quattro settimane per l'insonnia e le 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 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 presentarsi alla sospensione del medicinale. Quando si usa Delorazepam Aurobindo Italia, 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.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

##### **Delorazepam Aurobindo Italia gocce orali, soluzione contiene etanolo**

Delorazepam Aurobindo Italia gocce orali, soluzione contiene il 13% vol/vol di etanolo (alcol), cioè fino a 211 mg per dose, equivalenti a 5,2 ml di birra ed a 2,16 ml di vino per dose. Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

##### **Delorazepam Aurobindo Italia gocce orali, soluzione contiene propilene glicole**

Questo medicinale contiene fino a 1.492 mg di propilene glicole per dose massima singola. 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 (Vedere anche paragrafo 4.3).

Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

##### **Delorazepam Aurobindo Italia compresse 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.

##### **Delorazepam Aurobindo Italia 1 mg compresse contiene il colorante giallo arancio (E110)**

Questo medicinale contiene il colorante giallo arancio che può causare reazioni allergiche.

##### **Delorazepam Aurobindo Italia e sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

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

##### **Alcol**

L'assunzione concomitante con alcol deve essere evitata. L'effetto sedativo delle benzodiazepine e dei composti benzodiazepino-simili può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcol. 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 alcol.

##### **Deprimenti del SNC**

L'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, farmaci antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

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

##### **Opioidi**

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine come Delorazepam Aurobindo Italia, 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).

#### **Medicinali che influenzano il metabolismo farmacologico tramite citocromo P450**

I composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente il 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 e allattamento**

#### Gravidanza

Delorazepam Aurobindo Italia 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. Se, per gravi motivi medici, il medicinale è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio a dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato come 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 sono escrete nel latte materno esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno. È opportuno interrompere l'allattamento al seno se il medicinale deve essere assunto regolarmente.

### **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).

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati, qualora si verificano, vengono normalmente osservati all'inizio del trattamento e generalmente diminuiscono di intensità o scompaiono con il progredire della terapia, oppure riducendo il dosaggio.

Delorazepam Aurobindo Italia 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 comune (> 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).

Agenzia Italiana del Farmaco



Raro	Trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Ipersensibilità, reazione anafilattica, reazione anafilattoide, angioedema
<b>Patologie endocrine</b>	
Raro	SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non nota	Modificazioni dell'appetito, iponatremia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune	Stato confusionale, riduzione della vigilanza, ottundimento delle emozioni
Raro	Disinibizione, umore euforico, ideazione suicidaria/tentativi di suicidio
Non nota	Ansia, agitazione, disturbi del sonno
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Atassia
Comune	Sonnolenza, sedazione
Raro	Disturbo extrapiramidale (includono tremore, vertigine, cefalea, disartria/difficoltà nella articolazione del linguaggio, amnesia, coma)
Non nota	Convulsioni/crisi epilettiche, disturbo dell'equilibrio, compromissione dell'attenzione, compromissione della concentrazione, disorientamento
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Raro	Diplopia, visione offuscata
<b>Patologie cardiache</b>	
Comune	Tachicardia
<b>Patologie vascolari</b>	
Raro	Ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non nota	Depressione respiratoria*, apnea, peggioramento dell'apnea notturna, peggioramento della patologia ostruttiva polmonare e manifestazioni autonome
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Raro	Nausea, costipazione
Non nota	Disturbi gastrointestinali di vario genere
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Raro	Bilirubina ematica aumentata, ittero, transaminasi aumentate, fosfatasi alcalina ematica aumentata
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Raro	Eruzione cutanea, alopecia
Non nota	Reazioni della cute
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Debolezza muscolare
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Raro	Incontinenza urinaria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	

Non comune	Disturbi della libido
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Stanchezza, astenia
Raro	Ipotermia

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

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 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.

### *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 anterograda*

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 paragrafo 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](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nel trattamento dell'iperdosaggio di qualsiasi farmaco, 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 depressivi del SNC (incluso l'alcol).

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. 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. In caso di ipotensione devono essere utilizzati farmaci per la circolazione periferica tipo noradrenalinico e volemico. È 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Ansiolitici, codice ATC: N05BA.

Il delorazepam, 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 delorazepam rende la molecola relativamente più attiva rispetto ad altre benzodiazepine.

Il delorazepam ha dimostrato un'elevata affinità per i recettori cerebrali specifici ( $K_i 1.3 \pm 0.1$  nM).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il delorazepam è ben assorbito dopo somministrazione orale e il tempo di picco ematico per la formulazione compresse (1 mg) è di 1,5 ore, mentre per le gocce (pari a 1 mg) è di 45 minuti. Le concentrazioni ematiche corrispondenti al picco sono 12 ng/ml per la formulazione compresse (1 mg) e 14,5 ng/ml per la soluzione orale (pari a 1 mg).

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 mediamente di 99,7 ore (+/- 22,3) per le compresse e 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 delorazepam può essere pertanto classificato tra le benzodiazepine a lunga emivita. La clearance totale media dopo somministrazione orale di 2 mg è 0,11 ml/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 delorazepam 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 delorazepam con il cibo rallenta la velocità di assorbimento del farmaco 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 delorazepam relativamente più lento con una maggiore biodisponibilità e una maggiore frazione libera della molecola, la cui clearance è pari ad un quinto rispetto ai controlli. Il volume di distribuzione del delorazepam 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 delorazepam relativamente più lento con una buona biodisponibilità (82%) e una maggiore frazione libera della molecola.

La degradazione metabolica del delorazepam avviene per ossidrilazione in posizione 3 con formazione di 3-OH-delorazepam. Il maggiore metabolita urinario inattivo è il glucuronide del 3-OH-delorazepam; sono inoltre presenti altri metaboliti minori inattivi.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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 delorazepam è ben tollerato.

Studi eseguiti somministrando per os il farmaco 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 farmaco possieda proprietà mutagene.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Delorazepam Aurobindo Italia 0,5 mg compresse

Eccipienti: Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio carbossimetilamido, silice colloidale, magnesio stearato, sodio diottilsolfosuccinato.

#### **Delorazepam Aurobindo Italia 1 mg compresse**

Eccipienti: Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio carbossimetilamido, silice colloidale, magnesio stearato, sodio diottilsolfosuccinato, giallo arancio S (E110).

#### **Delorazepam Aurobindo Italia 2 mg compresse**

Eccipienti: Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio carbossimetilamido, silice colloidale, magnesio stearato, sodio diottilsolfosuccinato, eritrosina.

#### **Delorazepam Aurobindo Italia 1 mg/ml gocce orali, soluzione**

Eccipienti: Etanolo 96 per cento, glicerolo, acqua depurata, glicisol N, saccarina sodica, glicole propilenico.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 12 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Gocce orali, soluzione: flacone di vetro da 20 ml, con tappo a vite e contagocce.

Compresse: astuccio contenente 20 compresse divisibili in blister in PVC/Alluminio.

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

#### **Istruzioni per l'apertura e l'uso del flacone:**

Il flacone ha una chiusura di sicurezza che lo protegge da manipolazioni di bambini. Per aprire premere il tappo e girarlo; per far uscire le gocce bisogna tenere il flacone in posizione verticale con apertura rivolta verso il basso. Dopo l'uso chiudere il flacone con il tappo che deve essere girato fino a chiusura ermetica (v. figura).

1) Per aprire, premere e contemporaneamente svitare



2) Per far uscire le gocce, tenere il flacone in posizione verticale con apertura rivolta verso il basso



3) Per chiudere, avvitare



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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., via San Giuseppe 102 – 21047 Saronno (VA)

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

0,5 mg compresse - 20 compresse divisibili - AIC n. 035993017

1 mg compresse - 20 compresse divisibili - AIC n. 035993029

2 mg compresse - 20 compresse divisibili - AIC n. 035993031

1 mg/ml gocce orali, soluzione - flacone da 20 ml - AIC n. 035993043

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

Data della prima autorizzazione: 04/2005

Data del rinnovo più recente: 24/08/2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**