

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ANSEREN 15 mg capsule rigide

ANSEREN 30 mg capsule rigide

ANSEREN 45 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: Ketazolam

Ogni capsula rigida contiene 15 mg, 30 mg o 45 mg di ketazolam.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

### 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 o sottopone il soggetto a grave disagio.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Salvo diversa prescrizione medica, la dose media giornaliera è di 30 mg, da assumersi con un po' di liquido, preferibilmente la sera, prima di coricarsi.

In base alla risposta individuale questo dosaggio può variare da 15 a 75 mg/die, cercando di somministrare la dose minima efficace, in particolare nei pazienti anziani, debilitati o affetti da malattie organiche cerebrali.

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

La dose massima non dovrebbe essere superata.

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

Il paziente dovrebbe essere controllato regolarmente all'inizio del trattamento per diminuire, se necessario, la dose o la frequenza dell'assunzione per prevenire il sovradosaggio dovuto all'accumulo.

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile.

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.

#### Ansia

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.

#### Insonnia

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.

### **4.3. Controindicazioni**

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

Analogamente ad altre benzodiazepine, il prodotto non deve essere usato in caso di: miastenia grave, grave insufficienza respiratoria, grave insufficienza epatica, sindrome da apnea notturna, ipersensibilità individuale accertata ad altre benzodiazepine.

Il ketazolam è inoltre controindicato in presenza di glaucoma ad angolo acuto in forma acuta e negli avvelenamenti acuti da alcool, analgesici, ipnotici, neurolettici, antidepressivi, litio.

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

#### Tolleranza

Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

#### Dipendenza

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, la sospensione brusca del trattamento sarà accompagnata 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 e al contatto fisico, allucinazioni o scosse epilettiche.

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 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 4.2. "Posologia e modo di somministrazione"), ma non dovrebbe superare le 8-12 settimane nel caso di ansia e sintomi correlati, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della situazione clinica, incluso il controllo della crasi ematica e della funzionalità epatica. 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 verificarsi alla sospensione del medicinale.

Essendo il ketazolam una benzodiazepina a lunga durata d'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 da astinenza.

#### Amnesia

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

#### Reazioni psichiatriche e paradosse

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano verificarsi reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale dovrebbe essere sospeso. Tali reazioni sono

più frequenti negli anziani.

#### Gruppi specifici di pazienti

ANSEREN non va somministrato a pazienti di età inferiore a 18 anni.

Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere 4.2. "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.

Analogamente ad altri psicofarmaci attivi sul sistema nervoso centrale, ANSEREN va usato con prudenza nei pazienti debilitati, in quelli con lesioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche), con alterazioni della funzionalità renale o con insufficienza cardiaca.

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

L'assunzione concomitante con alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

Associazione con i deprimenti del SNC: 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. Nel caso degli antiepilettici, la somministrazione simultanea di ANSEREN può portare anche ad un aumento della frequenza e della gravità degli attacchi di grande male, tale da giustificare un incremento di posologia del trattamento anticonvulsivante; analogamente, la brusca sospensione del trattamento con ANSEREN può accompagnarsi ad un aumento nella frequenza e/o gravità degli attacchi convulsivi.

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In misura minore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

ANSEREN può potenziare l'azione dei miorilassanti.

Infine, ANSEREN deve essere somministrato con cautela in pazienti in trattamento con beta-bloccanti, glicosidi, anticoagulanti, antidiabetici e contraccettivi orali perchè non è prevedibile nel singolo caso il tipo di interazione con il ketazolam.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Il prodotto non deve essere usato nel primo trimestre di gravidanza; successivamente deve essere somministrato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante il travaglio a 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 da astinenza nel periodo postnatale.

##### Allattamento

Poichè le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non dovrebbero essere somministrate alle madri che allattano al seno.

##### Fertilità

Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, la paziente 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.

#### **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. Dopo somministrazione serale, in particolare all'inizio del trattamento e con l'aumentare della posologia, la diminuzione della prontezza dei riflessi può persistere fino alla mattina successiva.

Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

#### 4.8. Effetti indesiderati

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, reazioni a carico della cute, disturbi dell'accomodazione, disartria, tremori, ipotensione, ittero, aumento di peso, aumento dell'appetito, secchezza della mucosa orale o ipersalivazione, incontinenza urinaria o ritenzione, alterazioni della crasi ematica (neutropenia), disturbi mestruali, mialgie.

##### Amnesia

Amnesia anterograda può verificarsi anche ai dosaggi terapeutici; il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere 4.4. "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, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili 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 4.4. "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). Può verificarsi dipendenza psichica. E' stato segnalato abuso di benzodiazepine.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

[www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **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 depressivi del SNC (incluso l'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 con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia 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.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Ansiolitici benzodiazepinici, codice ATC: N05BA10

ANSEREN contiene, come sostanza attiva, ketazolam, una 1,4 benzodiazepina, che esercita prolungate azioni ansiolitiche e miorilassanti. Dosi fino a 300 mg nell'uomo non hanno indotto modificazioni significative del sistema cardiovascolare e dell'apparato respiratorio.

Studi effettuati in laboratorio del sonno hanno dimostrato che ANSEREN riduce il tempo di latenza del sonno, ne prolunga la durata e riduce il numero di risvegli notturni; ANSEREN ha determinato lievi decrementi negli stadi 3-4 e REM del sonno.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il ketazolam viene rapidamente assorbito; il picco delle concentrazioni plasmatiche è raggiunto circa 3 ore dopo la somministrazione e i livelli plasmatici sono proporzionali alla dose somministrata per un range compreso tra 15 e 45 mg/die.

Dopo somministrazioni ripetute lo steady-state si raggiunge a 7-14 giorni. In vitro il ketazolam si lega alle proteine plasmatiche per il 93% (fino a concentrazioni di 3000 ng/ml).

### Biotrasformazione

L'emivita media del ketazolam è di circa 2 ore, quella dei suoi metaboliti attivi è compresa fra 34 e 52 ore. I principali metaboliti attivi sono il diazepam, l'N-demetilketazolam e l'N-demetildiazepam.

### Eliminazione

Il ketazolam viene estensivamente metabolizzato ed eliminato principalmente con le urine, in cui la sostanza immodificata si ritrova solo in tracce; il metabolita urinario più importante è l'oxazepam coniugato.

Il 17% della dose totale somministrata è eliminato per via fecale.

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati di tossicità acuta, relativi all'animale da esperimento, sono i seguenti:

<u>Specie animale</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
Topo	Intraperitoneale	2618
Topo	Per os	> 5000
Ratto	Intraperitoneale	3911
Ratto	Per os	> 5000

Dosi singole fino a 1000 mg sono risultate relativamente ben tollerate in cani e scimmie.

Negli studi di tossicità cronica, condotti nel ratto con dosi di 10, 30 e 100 mg/kg/die per 15 mesi, si sono osservati segni di tossicità (atassia) solo al dosaggio più alto; cani trattati per 2 anni con dosi di 1,3 e 10 mg/kg/die, non hanno mostrato segni di tossicità.

Studi condotti su topi, ratti e conigli hanno indicato che il ketazolam non è teratogeno; anche le prove di mutagenesi e carcinogenesi sono risultate negative.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1. Elenco degli eccipienti****ANSEREN 15 mg Capsule rigide**

Carmellosa calcica; olio vegetale idrogenato.

Costituenti della capsula: gelatina; titanio diossido (E171).

**ANSEREN 30 mg Capsule rigide**

Carmellosa calcica; olio vegetale idrogenato.

Costituenti della capsula: gelatina; titanio diossido (E171); indigotina (E 132).

**ANSEREN 45 mg Capsule rigide**

Carmellosa calcica; olio vegetale idrogenato.

Costituenti della capsula: gelatina; titanio diossido (E171); indigotina (E 132).

**6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3. Periodo di validità**

3 anni

**6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Materiale del blister: PVC opaco.

**ANSEREN 15 mg Capsule rigide:** astuccio da 30 capsule rigide da 15 mg

**ANSEREN 30 mg Capsule rigide:** astuccio da 15 capsule rigide da 30 mg

**ANSEREN 45 mg Capsule rigide:** astuccio da 10 capsule rigide da 45 mg

**Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

PHOENIX LABS

Suite 12, Bunkilla Plaza, Bracetown Business Park,

Clonee Co Meath,

Irlanda

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**ANSEREN 15 mg Capsule rigide:** AIC n. 026380030

**ANSEREN 30 mg Capsule rigide:** AIC n. 026380028

**ANSEREN 45 mg Capsule rigide:** AIC n. 026380016

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

Data della prima autorizzazione: 10 febbraio 1987

Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco