

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EN 0,5 mg Compresse
EN 1 mg Compresse
EN 2 mg Compresse
EN 1 mg/ml Gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa da 0,5 mg contiene:

- principio attivo: delorazepam 0,5 mg;
- eccipiente con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

Una compressa da 1,0 mg contiene:

- principio attivo: delorazepam 1,0 mg;
- eccipiente con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

Una compressa da 2,0 mg contiene:

- principio attivo: delorazepam 2,0 mg
- eccipiente con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

Un ml di soluzione contiene:

- principio attivo: delorazepam 1,0 mg.
- eccipiente con effetti noti: etanolo.

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 o 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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai 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).

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, 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	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 EN 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 EN gocce sciogliendole con un po' d'acqua.

4.3 Controindicazioni

EN è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità alle benzodiazepine, al principio attivo 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 alcool, medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio);
- durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento").

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di benzodiazepine, incluso EN, 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 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 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 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 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 "Effetti indesiderati"). 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 "Posologia e modo di somministrazione"). Ci si deve accertare che il paziente possa avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Rischio da uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di EN ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse come EN 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 EN 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: EN 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 e 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 “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, EN, come tutte le benzodiazepine, può precipitare l'encefalopatia epatica (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni”).

Pazienti con insufficienza renale: EN 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 EN (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 “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 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 accadere alla sospensione del medicinale. Quando si usa EN (compresse e gocce), 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 da astinenza.

In caso di trattamento prolungato è consigliabile procedere a controlli del quadro ematico e della funzione epatica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

EN gocce, soluzione orale contiene etanolo, sodio e glicole propilenico.

Etanolo

Questo medicinale contiene il 13% vol/vol di etanolo (alcool), cioè fino a 1,58 g per dose, equivalenti a 5,20 ml di birra ed a 2,17 ml di vino per dose da 2 ml. 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 epatiche o epilessia.

Sodio (come saccarina sodica)

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima giornaliera (2 mg pari a 52 gocce) cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Propilene glicole

Questo medicinale contiene 1497,6 mg di propilene glicole per dose massima giornaliera (2 mg pari a 52 gocce) equivalente a 10,7 mg/kg per ml di soluzione.

EN compresse contiene lattosio.

Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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, 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.

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali EN 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 concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che influenzano il metabolismo farmacologico tramite citocromo P450

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 aminofilline può ridurre gli effetti delle benzodiazepine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

EN 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 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 e possono essere a rischio di 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, alla sensibilità individuale e alla dose. Questo si verifica

con un'alta dose in associazione ad alcool. 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 d'interazione").

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.

EN 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 comuni (> 1/10); comuni (> 1/100; < 1/10); non comuni (> 1/1000; < 1/100); rari (> 1/10.000; < 1/1.000); molto rari (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema emolinfopoietico	
Rari	trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia.
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	ipersensibilità, reazione anafilattica, reazione anafilattoide, angioedema.
Patologie endocrine	
Rari	SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico).
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	modificazioni dell'appetito, iponatremia.
Disturbi psichiatrici	
Comune	stato confusionale, riduzione della vigilanza, ottundimento delle emozioni.
Rari	disinibizione, umore euforico, ideazione suicidaria/tentativi di suicidio.
Non nota	ansia, agitazione, disturbi del sonno.
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	atassia
Comune	sonnolenza, sedazione.
Rari	disturbo extrapiramidale (includono tremore, vertigine, cefalea, disartria/difficoltà nella articolazione del linguaggio, amnesia, coma).
Non nota	convulsione/crisi epilettiche, disturbo dell'equilibrio, compromissione dell'attenzione, compromissione della concentrazione, disorientamento.
Patologie dell'occhio	
Rari	diplopia, visione offuscata.
Patologie cardiache	
Comune	tachicardia
Patologie vascolari	
Rari	ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non nota	depressione respiratoria (*), apnea, peggioramento dell'apnea notturna, peggioramento della patologia ostruttiva

	polmonare e manifestazioni autonome.
Patologie gastrointestinali	
Rari	nausea, costipazione.
Non nota	disturbi gastrointestinali di vario genere.
Patologie epatobiliari	
Rari	bilirubina ematica aumentata, ittero, transaminasi aumentate, fosfatasi alcalina ematica aumentata.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Rari	eruzione cutanea, alopecia.
Non nota	reazioni della cute.
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	
Rari	incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	disturbi della libido.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	stanchezza, astenia.
Rari	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 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"). Può verificarsi dipendenza psichica. È 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 probabili 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 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Nel trattamento dell’iperdosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe 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 depressanti 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. L’uso di flumazenil può essere utile quando i sintomi osservati sono gravi. Attenzione speciale dovrebbe 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. 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: ansiolitico.
Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023

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 una elevata affinità per i recettori cerebrali specifici (K_i 1.3 ± 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 min.

Le concentrazioni ematiche corrispondenti al picco sono 12 ng/ml per la formulazione compresse (1 mg) e 14,5 ng/ml per le gocce (pari a 1 mg).

La biodisponibilità delle forme orali, compresse e gocce, 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 12 anni la dose orale (gocce) di 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mostra un'emivita di eliminazione di 40 ore nei 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 le concentrazioni allo steady state può essere ridotto aumentando la frequenza di somministrazione.

La somministrazione del 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 maggior 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 acuta 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

EN 0,5 mg Compresse

Amido di mais, gelatina, **lattosio**, magnesio stearato, talco.

EN 1 mg Compresse

Amido di mais, colorante E 127, gelatina, **lattosio**, magnesio stearato, talco.

EN 2 mg Compresse

Amido di mais, colorante E 110, gelatina, **lattosio**, magnesio stearato, talco.

EN 1 mg/ml Gocce orali, soluzione

Acqua depurata, **etanolo**, glicisol N, glicerolo, glicole propilenico, saccarina sodica

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

EN Compresse: questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

EN Gocce orali, soluzione: questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

EN Compresse

Astuccio contenente un blister (alluminio / PVC) da 20 compresse da 0,5 mg.

Astuccio contenente un blister (alluminio / PVC) da 20 compresse da 1 mg.

Astuccio contenente un blister (alluminio / PVC) da 20 compresse da 2 mg.

EN Gocce orali, soluzione

Flacone contagocce in vetro da 20 ml, con chiusura a "prova di bambino", racchiuso in astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

EN Compresse

Nessuna istruzione particolare.

EN Gocce orali, soluzione

Flacone con chiusura a "prova di bambino".

Per aprire - Premere la capsula sul flacone e contemporaneamente svitare normalmente.

Per chiudere - Riavvitare la capsula fino in fondo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Italia S.r.l., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EN 0,5 mg compresse, 20 compresse	A.I.C.: n. 023593015
EN 1 mg compresse, 20 compresse	A.I.C.: n. 023593039
EN 2 mg compresse, 20 compresse	A.I.C.: n. 023593054
EN 1 mg/ml Gocce orali, soluzione, flacone da 20 ml	A.I.C.: n. 023593078

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24.02.1978

Data del rinnovo più recente: 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EN 0,5 mg/1 ml soluzione iniettabile

EN 2 mg/1 ml soluzione iniettabile

EN 5 mg/1 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 0,5 mg contiene:

- principio attivo: delorazepam 0,5 mg;
- eccipienti: potassio, sodio ed etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

Una fiala da 2,0 mg contiene:

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai 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).

- principio attivo: delorazepam 2,0 mg;
- eccipienti: potassio, sodio ed etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

Una fiala da 5,0 mg contiene:

- principio attivo: delorazepam 5,0 mg;
- eccipienti: potassio, sodio ed etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Premedicazione nell'esame endoscopico diagnostico e operativo.
- Preanestesia chirurgica.
- In tutte le forme morbose in cui è indicato un trattamento con benzodiazepine per via parenterale: disturbi del sonno, stati di ansia acuta, agitazione psicomotoria, stati psicotici a forte componente ansiosa, epilessia del bambino e dell'adulto.

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

Posologia

Esame endoscopico diagnostico

Via intramuscolare: 1 fiala da 2 mg un'ora prima dell'esame;

Via endovenosa: 0,02 mg/kg di peso corporeo, 10 minuti prima dell'esame, per somministrazione endovenosa lenta (3-5 minuti).

Istruzioni per l'uso: diluire 1 fiala da 2 mg con 9 ml di acqua per preparazioni iniettabili o soluzione fisiologica (si ottiene una soluzione contenente 0,2 mg/ml) e somministrare 0,1 ml per kg di peso corporeo.

Esame endoscopico operativo

Via intramuscolare: 1 fiala da 5 mg un'ora prima dell'esame;

Via endovenosa: 0,05 mg/kg di peso corporeo, 10 minuti prima dell'esame, per somministrazione endovenosa lenta (3-5 minuti).

Preanestesia chirurgica

1 fiala da 0,5-2 mg per via intramuscolare da sola o associata ad atropina un'ora prima dell'intervento chirurgico.

Istruzioni per l'uso: diluire 1 fiala da 5 mg con 19 ml di acqua per preparazioni iniettabili o soluzione fisiologica (si ottiene una soluzione contenente 0,25 mg/ml) e somministrare 0,2 ml per kg di peso corporeo.

Altre indicazioni

In tutte le altre indicazioni si consiglia un dosaggio di 0,02-0,05 mg/kg di delorazepam, con possibilità di ripetere la dose somministrata.

Il trattamento 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.

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

Popolazioni speciali

La dose per gli anziani e per i pazienti con funzione renale e/o epatica alterata deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione delle dosi sopraindicate. La posologia deve essere fissata in limiti prudenziali nei pazienti con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) ed in quelli con insufficienza cardiorespiratoria.

In caso di uso continuato, 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.

Popolazione pediatrica

EN soluzione iniettabile può essere usato in pediatria perchè non contiene alcool benzilico. Secondo le varie necessità, EN soluzione iniettabile può essere somministrato per via intramuscolare, endovenosa e per fleboclisi con soluzioni fisiologiche saline o glucosate. EN somministrato per fleboclisi non determina opalescenza della soluzione e non si nota precipitazione del prodotto sulle pareti del flacone.

Modo di somministrazione

EN è una soluzione iniettabile.

4.3 Controindicazioni

EN è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità alle benzodiazepine, al principio attivo 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 alcool, medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio);
- durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento"); assunzione di sedativi o narcotici da meno di 24 ore dalla medicazione preanestetica o endoscopica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di benzodiazepine, incluso EN, 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 parziale 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 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 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 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 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 con benzodiazepine e composti benzodiazepino-simili, può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento 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 “Effetti indesiderati”). 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 nei bambini e negli anziani.

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 (vedere paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione”). Ciò accade più spesso parecchie ore dopo la somministrazione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si deve accertare che il paziente possa avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati”).

Rischio da uso concomitante di oppioidi

L’uso concomitante di EN ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse come EN 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 EN in concomitanza ad 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: EN 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 e devono essere monitorati dal medico.

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 e/o encefalopatia epatica in quanto il delorazepam, EN, come tutte le benzodiazepine, può precipitare l’encefalopatia epatica (vedere anche 4.3 “Controindicazioni”).

Pazienti con insufficienza renale: EN 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 conseguente bassa pressione sanguigna i quali devono essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con EN (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici).

Avvertenze generali

Come avvertenza generale, la somministrazione del medicinale per via intramuscolare, al pari di molti altri farmaci, può aumentare l'attività della creatin-fosfochinasi sierica (al più tardi 12-24 ore dopo l'iniezione). Bisogna tener conto di ciò nella diagnosi differenziale di infarto del miocardio.

L'iniezione endovenosa deve essere praticata lentamente e in un vaso di grosso calibro, di preferenza in una vena della piega del gomito. L'iniezione eccessivamente rapida o l'utilizzazione di un vaso di lume troppo piccolo comporta il rischio di tromboflebite.

L'iniezione intraarteriosa deve essere assolutamente evitata a causa del pericolo di necrosi.

Nei malati anziani ed in quelli con labilità cardiocircolatoria, è necessario ricorrere con prudenza alla somministrazione parenterale di EN soluzione iniettabile, soprattutto per via endovenosa. I pazienti trattati ambulatoriamente con EN soluzione iniettabile per via parenterale, e soprattutto per via endovenosa, debbono essere attentamente controllati per almeno un'ora dopo l'iniezione e, se possibile, non dovrebbero essere dimessi se non accompagnati. Occorre anche informarli che non debbono guidare un veicolo durante la giornata (o per lo meno nelle 12 ore successive alla somministrazione).

Come regola generale, nei pazienti con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) o con insufficienza cardiorespiratoria, si dovrebbe rinunciare alla somministrazione parenterale per i trattamenti ambulatoriali. In ambiente ospedaliero, tali pazienti possono invece essere trattati per via parenterale; in caso di iniezione endovenosa, le dosi dovranno essere ridotte e l'iniezione praticata lentamente.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere "Posologia e modo di somministrazione") a seconda dell'indicazione. Nei casi in cui si renda necessario un trattamento prolungato, è raccomandato l'uso del delorazepam nelle forme orali (compresse, gocce).

Il trattamento 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 la dose deve essere diminuita 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 EN, benzodiazepina a lunga durata di azione, è importante avvisare il paziente che è sconsigliabile il cambiamento 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

EN soluzione iniettabile contiene potassio, sodio, etanolo e propilene glicole.

Potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè è praticamente 'senza potassio';

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente ‘senza sodio’;

Etanolo

Le fiale di EN da 0,5 mg/ml e da 2 mg/ml contengono 24,30% vol. di etanolo, equivalenti a 4,86 ml di birra o 2,02 ml di vino. Le fiale di EN da 5 mg/ml contengono 27,34% vol. di etanolo, equivalenti a 5,47 ml di birra o 2,28 ml di vino. Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne incinte o che allattano, nei bambini e nei pazienti ad alto rischio, come quelli con malattie epatiche o epilessia.

Propilene glicole

Questo medicinale contiene 312 mg di propilene glicole per fiala equivalente a 4.5 mg/kg per ml di soluzione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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.

Farmaci con attività depressiva sul 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.

Medicinali che influenzano il metabolismo farmacologico tramite citocromo P450

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 aminofilline può ridurre gli effetti delle benzodiazepine.

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali EN 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 concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

EN 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 alle 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 di sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

Come altri farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale, EN soluzione iniettabile può provocare nel feto modificazioni caratteristiche della frequenza cardiaca (scomparsa delle variazioni brevi di questa frequenza) allorchè sia somministrato alla madre. Ciò non è dannoso per il feto. Occorre tuttavia tener conto di questo fatto per interpretare la registrazione dei battiti del cuore fetale in quanto le variazioni brevi della frequenza cardiaca - utilizzate come criterio per valutare lo stato del feto - spariscono sotto l'effetto di EN.

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 veicoli e utilizzare macchinari. Le reazioni possono essere alterate in relazione al tempo di somministrazione, alla sensibilità individuale e alla dose. Questo si verifica con un'alta dose in associazione ad alcool. 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 d'interazione").

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.

EN 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 comuni (> 1/10); comuni (> 1/100; < 1/10); non comuni (> 1/1000; < 1/100); rari (> 1/10.000; < 1/1.000); molto rari (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema emolinfopoietico	
Rari	trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia.
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	ipersensibilità, reazione anafilattica, reazione anafilattoide, angioedema.
Patologie endocrine	
Rari	SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico).
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	modificazioni dell'appetito, iponatremia.
Disturbi psichiatrici	
Comune	stato confusionale, riduzione della vigilanza, ottundimento delle emozioni.
Rari	disinibizione, umore euforico, ideazione suicidaria/tentativi di suicidio.
Non nota	ansia, agitazione, disturbi del sonno.

Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	atassia
Comune	sonnolenza, sedazione.
Rari	disturbo extrapiramidale (includono tremore, vertigine, cefalea, disartria/difficoltà nella articolazione del linguaggio, amnesia, coma).
Non nota	convulsione/crisi epilettiche, disturbo dell'equilibrio, compromissione dell'attenzione, compromissione della concentrazione, disorientamento.
Patologie dell'occhio	
Rari	diplopia, visione offuscata.
Patologie cardiache	
Comune	tachicardia
Patologie vascolari	
Rari	ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non nota	depressione respiratoria (*), apnea, peggioramento dell'apnea notturna, peggioramento della patologia ostruttiva polmonare e manifestazioni autonome.
Patologie gastrointestinali	
Rari	nausea, costipazione.
Non nota	disturbi gastrointestinali di vario genere.
Patologie epatobiliari	
Rari	bilirubina ematica aumentata, ittero, transaminasi aumentate, fosfatasi alcalina ematica aumentata.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Rari	eruzione cutanea, alopecia.
Non nota	reazioni della cute.
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	
Rari	incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	disturbi della libido.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	stanchezza, astenia.
Rari	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 4.4

“Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”). 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 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 probabili nei bambini e negli anziani.

Per via parenterale EN soluzione iniettabile non provoca in genere modificazioni significative della pressione arteriosa, del polso e del respiro. Tuttavia sono stati segnalati leggeri abbassamenti della pressione, che solo raramente hanno superato i 20 mm di Hg per i valori sistolici e i 10 mm di Hg per quelli diastolici.

Molto rare sono le segnalazioni di compromissione della funzione respiratoria; queste manifestazioni sono risultate in genere di breve durata e si sono riscontrate soprattutto dopo iniezione endovenosa, in particolare in pazienti arteriosclerotici o in malati che presentavano già una insufficienza respiratoria. Nella maggior parte di questi casi, si trattava di pazienti ai quali erano state somministrate dosi troppo elevate o nei quali l’iniezione era stata praticata troppo rapidamente. Per tale ragione devono essere disponibili misure per sostenere il circolo od il respiro.

L’iniezione endovenosa può provocare occasionalmente singhiozzo. Ipotonia e ipotermia sono state osservate in neonati la cui madre aveva ricevuto durante il parto le più alte dosi indicate nella tossiemia preeclamptica e nell’eclampsia.

Amnesia anterograda

Amnesia anterograda può avvenire anche alle dosi terapeutiche, il rischio aumenta a dosi più alte. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023

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'alcool).

Attenzione speciale deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza. Il sovradosaggio 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 sonnolenza, stanchezza, atassia, disturbi della visione, obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, i sintomi possono includere sonno profondo, incoscienza, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma (dosaggi elevatissimi 150-200 mg) e molto raramente morte.

Trattamento

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.

L'uso di flumazenil può essere utile quando i sintomi sono gravi.

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: ansiolitico.

Codice ATC: N05BA

Il delorazepam è una benzodiazepina con proprietà ansiolitiche, ipnotiche, miorilassanti e anticonvulsivanti.

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 una elevata affinità per i recettori cerebrali specifici (K_i 1.3 ± 0.1 nM).

Le ricerche sperimentali condotte impiegando i due test tradizionali dell'"hole board" e dell'"open field", evidenziano una disgiunzione tra effetto sedativo ed effetto ansiolitico. Infatti alte dosi della benzodiazepina inducono una depressione dell'attività esploratoria dell'animale, mentre basse dosi un incremento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione di delorazepam 1 mg per via endovenosa la scomparsa della sostanza dal plasma segue un andamento bifasico con una rapida diminuzione entro le prime 6 ore ed un successivo declino molto più lento. L'emivita apparente di eliminazione è di 130,8 ore (± 28.5), la clearance totale è di 0,25 ml/min/kg, il volume apparente di distribuzione è pari a 2,15 l/kg.

Dopo somministrazione intramuscolare di 5 mg di delorazepam il picco plasmatico viene ottenuto dopo 40 min circa con una concentrazione massima pari a 89,2 ng/ml. I livelli plasmatici

diminuiscono con un andamento bifasico e l'emivita di eliminazione è pari a 81.3 ore (± 9.8). Il volume di distribuzione è di 2,5 l/kg e la clearance 0,38 ml/min/Kg.

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.

In pazienti con alterazione della funzionalità epatica è stato osservato un incremento della emivita di eliminazione del delorazepam somministrato per via endovenosa pari al doppio rispetto ai controlli sani, conseguenza di un dimezzamento della clearance del farmaco, mentre il volume di distribuzione è simile a quello dei controlli sani.

In pazienti con alterazione della funzionalità renale in dialisi è stato osservato dopo somministrazione endovenosa di delorazepam una maggiore frazione libera della molecola con riduzione della sua clearance e un ridotto volume apparente di distribuzione rispetto ai controlli.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I valori di tossicità acuta espressi come DL50 dopo somministrazione via e.v. nel topo, nel ratto e nel coniglio sono risultati rispettivamente pari a 69,89 mg/Kg, a 55,86 mg/Kg e a 27,55 mg/Kg; risultati del resto confermati negli animali di sesso femminile: 70,54 mg/Kg, 67,44 mg/Kg, 27,55 mg/Kg.

Le prove di tossicità cronica, condotte somministrando per via i.m. il farmaco ed il suo solo solvente quotidianamente per 180 giorni consecutivi, con dosi massime pari a 0,25 mg/Kg/die e 0,05 ml/Kg/die rispettivamente, non hanno evidenziato la comparsa di alcun sintomo tossico.

Gli studi condotti nel ratto, coniglio e cane per via intramuscolare, intraperitoneale ed endovenosa, hanno dimostrato un'ottima tollerabilità sistemica.

Dosi 175-350 volte superiori alla dose tossica non hanno evidenziato segni di pericolosità.

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

Acqua per preparazioni iniettabili, etanolo, glicole propilenico, potassio fosfato monobasico, sodio fosfato bibasico.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 3 fiale da 0,5 mg/1 ml

Astuccio contenente 3 fiale da 2 mg/1 ml

Astuccio contenente 3 fiale da 5 mg/1 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Italia S.r.l., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EN 0,5 mg/1 ml soluzione iniettabile, 3 fiale	A.I.C.: n. 023593080
EN 2 mg/1 ml soluzione iniettabile, 3 fiale	A.I.C.: n. 023593092
EN 5 mg/1 ml soluzione iniettabile, 3 fiale	A.I.C.: n. 023593104

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06.04.1985

Data del rinnovo più recente: 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco