

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DELORAZEPAM ZENTIVA 0,5 mg compresse

DELORAZEPAM ZENTIVA 1 mg compresse

DELORAZEPAM ZENTIVA 2 mg compresse

DELORAZEPAM ZENTIVA 1 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DELORAZEPAM ZENTIVA 0,5 mg compresse

Una compressa contiene:

0,5 mg di delorazepam

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 72 mg di lattosio monoidrato e 0,257 mg di sodio.

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

DELORAZEPAM ZENTIVA 1 mg compresse

Una compressa contiene:

1,0 mg di delorazepam

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 72 mg di lattosio monoidrato, 0,1 mg di giallo arancio S (E110) e 0,257 mg di sodio.

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

DELORAZEPAM ZENTIVA 2 mg compresse

Una compressa contiene:

2,0 mg di delorazepam

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 72 mg di lattosio monoidrato e 0,258 mg di sodio.

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

DELORAZEPAM ZENTIVA 1 mg/ml gocce orali, soluzione

Un ml di soluzione contiene:

1,0 mg di delorazepam

Eccipienti con effetti noti: etanolo 96 per cento e 745.5 mg di glicole propilenico in 1 ml di soluzione.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse da 0,5 mg sono bianche, tonde, piatte, del diametro di 7 mm e con linea di prerottura.

Le compresse da 1,0 mg sono gialline, tonde, piatte, del diametro di 7 mm e con linea di prerottura.

Le compresse da 2 mg sono rosa pallido, tonde, piatte, del diametro di 7 mm e con linea di prerottura.

Tutte le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

Gocce orali, soluzione.

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Disturbi d'ansia. Insonnia.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

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

La dose per gli anziani e per i pazienti con funzione epatica e/o renale alterata deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati. 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 dovrebbe essere controllato regolarmente all'inizio del trattamento per diminuire, se necessario, la dose o la frequenza dell'assunzione al fine di prevenire l'iperdosaggio dovuto all'accumulo.

Disturbi d'ansia

In medicina generale

-compresse: 1 compressa da 0,5-1 mg, per 2-3 volte al giorno;

-gocce orali, soluzione: 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 orali, soluzione: 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 orali, soluzione: 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.

Modo di somministrazione

Si consiglia di assumere DELORAZEPAM ZENTIVA gocce orali, soluzione con un po' d'acqua. Una goccia di DELORAZEPAM ZENTIVA contiene 38,5 mcg di clordemetildiazepam; 13 gocce = 0,5 mg.

4.3 Controindicazioni

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 alcool, medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio).

Controindicato durante la gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di benzodiazepine, incluso DELORAZEPAM ZENTIVA, può portare a depressione respiratoria potenzialmente fatale.

Gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi sono state riportate con l'uso delle benzodiazepine. Casi di angioedema riguardanti la lingua, la glottide o la laringe sono stati riportati in pazienti dopo aver assunto la prima dose o dosi successive di benzodiazepine. Alcuni pazienti che assumevano benzodiazepine hanno avuto sintomi addizionali come dispnea, chiusura della gola, o nausea e vomito. Alcuni pazienti hanno avuto necessità di terapie al pronto soccorso. Se l'angioedema riguarda la lingua, la glottide o la laringe, si può verificare ostruzione delle vie respiratorie che potrebbe essere fatale.

I pazienti che sviluppano angioedema dopo trattamento con le benzodiazepine non devono essere trattati nuovamente con il 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 abuso di droga o alcool. Pertanto, le benzodiazepine devono essere utilizzate con estrema cautela nei pazienti con una storia di abuso di alcool 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.

Insonnia ed ansia di rimbalzo

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine e composti benzodiazepino-simili ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

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).

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

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).

Gruppi specifici di pazienti

Popolazione Pediatrica: DELORAZEPAM ZENTIVA 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.

Popolazione anziana: 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. Gli anziani devono assumere una dose ridotta o non devono essere trattati affatto.

Pazienti con insufficienza respiratoria cronica: una dose più bassa è consigliata nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria (vedere anche 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 ZENTIVA, come tutte le benzodiazepine, può precipitare l'encefalopatia epatica (vedere anche paragrafo 4.3)

Pazienti con insufficienza renale: DELORAZEPAM ZENTIVA deve essere somministrato con cautela nei pazienti con grave insufficienza renale.

Pazienti con psicosi: le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario delle malattie psicotiche.

Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti). Le benzodiazepine devono essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Le stesse misure prudenziali devono essere adottate per i pazienti con insufficienza cardiaca e bassa pressione sanguigna i quali devono essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con DELORAZEPAM ZENTIVA (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 ed otto-dodici settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente che il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.

Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi, se dovessero presentarsi alla sospensione del medicinale.

Quando si usa DELORAZEPAM ZENTIVA (compresse e gocce orali, soluzione), 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.

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di DELORAZEPAM ZENTIVA 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 ZENTIVA o correlati ad esse 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 ZENTIVA in concomitanza agli

oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia al 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 informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

DELORAZEPAM ZENTIVA compresse da 0,5 mg, 1 mg e 2 mg contiene lattosio pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

DELORAZEPAM ZENTIVA compresse da 0,5 mg, 1 mg e 2 mg: contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa; cioè essenzialmente “senza sodio”.

DELORAZEPAM ZENTIVA 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. Nocivo per persone che hanno dipendenza da alcolismo. Da prendere in considerazione in donne in gravidanza e donne in allattamento, bambini e gruppi ad alto rischio come ad esempio pazienti con malattie epatiche o epilettici. DELORAZEPAM ZENTIVA gocce orali, soluzione contiene 745,5 mg di glicole propilenico per ml equivalente a 26 gocce di soluzione.

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati e nei bambini con meno di 5 anni di età.

Sebbene glicole propilenico non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di glicole propilenico a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.

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

Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcool etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazione con i depressanti 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. 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.

Alcool

6

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. Evitare l'assunzione di bevande alcoliche e di medicinali che contengono alcool.

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine come DELORAZEPAM ZENTIVA o correlati ad esse 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).

4.6 Gravidanza e allattamento.

Gravidanza

DELORAZEPAM ZENTIVA 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 presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo post-natale.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno. E' 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. L'effetto è intensificato con un'alta dose in associazione ad alcool (vedere paragrafo 4.5). Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

DELORAZEPAM ZENTIVA compresse e gocce orali, soluzione è in genere ben tollerato.

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.

I seguenti effetti indesiderati sono stati classificati secondo classificazione sistemica organica e secondo il tipo di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza non nota: reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche/anafilattoidi, angioedema.

Patologie endocrine

Rari: SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Frequenza non nota: modificazioni dell'appetito, iponatremia.

Disturbi psichiatrici

Comuni: confusione, riduzione della vigilanza, ottundimento delle emozioni.

Rari: disinibizione, euforia, ideazione suicidaria/tentativi di suicidio.

Frequenza non nota: ansia, agitazione, disturbi del sonno.

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: atassia.

Comuni: sonnolenza, sedazione.

Rari: sintomi extrapiramidali: tremori, vertigini, cefalea, disartria/difficoltà nella articolazione del linguaggio, amnesia, coma.

Frequenza non nota: convulsioni/crisi epilettiche, disturbi dell'equilibrio, compromissione dell'attenzione/concentrazione, disorientamento.

Patologie dell'occhio

Rari: diplopia, visione offuscata.

Patologie cardiache

Comuni: tachicardia.

Patologie vascolari

Rari: ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Frequenza non nota: depressione respiratoria (*), apnea, peggioramento dell'apnea notturna, peggioramento della patologia ostruttiva polmonare e manifestazioni autonome.

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

Patologie gastrointestinali

Rari: nausea, costipazione.

Frequenza non nota: disturbi gastrointestinali di vario genere.

Patologie epatobiliari

Rari: aumento della bilirubina, ittero, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo.

Rari: eruzioni cutanee, alopecia.

Frequenza non nota: reazioni cutanee.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni: debolezza muscolare.

Patologie renali e urinarie

Rari: incontinenza urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: cambiamenti della libido.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: stanchezza, astenia.

Rari: ipotermia.

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

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

Reazioni avverse della classe delle Benzodiazepine (BDZ)

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica; la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere paragrafo 4.4). Può verificarsi dipendenza psichica. E' stato segnalato abuso di benzodiazepine. Una volta che si è sviluppata dipendenza fisica, la brusca interruzione del trattamento potrà essere accompagnata da sintomi da astinenza. Queste possono consistere in ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, mal di testa e dolori muscolari. Nei casi gravi possono comparire i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, allucinazioni, parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, iperacusia e scosse epilettiche.

Insonnia ed ansia di rimbalzo

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

Sintomi da astinenza

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

Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Tali reazioni possono essere abbastanza gravi; sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Amnesia

Amnesia anterograda può avvenire anche alle dosi terapeutiche, il rischio aumenta alle dosi più alte. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 9

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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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 depressanti del SNC (incluso l'alcool). Nel trattamento dell'iperdosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze.

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 obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi i sintomi possono includere sonno profondo, incoscienza, atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Trattamento

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza. Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale 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. E' richiesta ventilazione assistita in caso di compromissione respiratoria, che può anche essere causata da rilassamento periferico muscolare.

Il Flumazenil, antagonista delle benzodiazepine, può essere utilizzato come antidoto, nei pazienti ospedalizzati, in aggiunta al trattamento adeguato di un sovradosaggio di benzodiazepine, non come una sostituzione.

Il Flumazenil ha un'emivita di eliminazione che va da 40 a 80 minuti. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione a causa della sua breve durata di azione; possono essere necessarie ulteriori dosi di flumazenil. L'antagonismo causato dal flumazenil sugli effetti delle benzodiazepine può aumentare il rischio della comparsa di disturbi neurologici (convulsioni), specialmente nei pazienti affetti da epilessia.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ansiolitici, derivati benzodiazepinici, codice ATC: N05BA49.

Il clordemetildiazepam, al pari di altre benzodiazepine, possiede attività ansiolitica, ipnoinducente, miorilassante e anticonvulsivante.

Studi di farmacodinamica hanno dimostrato che la presenza dell'atomo di cloro in posizione 7 del

10

fenile del clordemetildiazepam rende la molecola relativamente più attiva rispetto ad altre benzodiazepine. Il clordemetildiazepam ha dimostrato una elevata affinità per i recettori cerebrali specifici ($K_i 1,3 \pm 0,1$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il clordemetildiazepam 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 ($\pm 22,3$) per le compresse e 96,9 ore ($\pm 19,7$) 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mostra un'emivita di eliminazione di 40 ore per bambini di 7 mesi, 27 ore in soggetti di età compresa tra i 2 e i 3 anni e di 34 ore in bambini di età superiore. Il clordemetildiazepam può essere pertanto classificato tra le benzodiazepine a lunga emivita. La clearance totale media dopo somministrazione orale di 2 mg è 0,11 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 clordemetildiazepam 2 volte al giorno ha documentato che la concentrazione allo steady state viene raggiunta dopo circa 20 giorni. Il tempo per raggiungere la concentrazione allo steady state può essere ridotto aumentando la frequenza di somministrazione.

La somministrazione di clordemetildiazepam 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 clordemetildiazepam 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 clordemetildiazepam assunto per os da pazienti con alterazione della funzionalità epatica è pari alla metà di quello dei controlli sani.

In pazienti con alterazione della funzionalità renale in dialisi è stato osservato un assorbimento di clordemetildiazepam relativamente più lento con una buona biodisponibilità (82%) e una maggiore frazione libera della molecola.

La degradazione metabolica del clordemetildiazepam avviene per ossidrilazione in posizione 3 con formazione di 3-OH-clordemetildiazepam. Il maggiore metabolita urinario inattivo è il glucuronide del 3-OH-clordemetildiazepam; 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 clordemetildiazepam 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 ZENTIVA 0,5 mg compresse

Una compressa contiene: Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio carbossimetilamido, silice colloidale, magnesio stearato, sodio diottilsolfosuccinato.

DELORAZEPAM ZENTIVA 1 mg compresse

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

DELORAZEPAM ZENTIVA 2 mg compresse

Una compressa contiene: Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio carbossimetilamido, silice colloidale, magnesio stearato, sodio diottilsolfosuccinato, eritrosina.

DELORAZEPAM ZENTIVA 1 mg/ml gocce orali, soluzione

Un ml contiene: Etanolo 96 per cento, glicerolo, acqua depurata, glicisol N, saccarina sodica, propilenglicole.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

DELORAZEPAM ZENTIVA 0,5 mg compresse: 5 anni.

DELORAZEPAM ZENTIVA 1 mg compresse: 5 anni.

DELORAZEPAM ZENTIVA 2 mg compresse: 5 anni.

DELORAZEPAM ZENTIVA 1 mg/ml gocce orali, soluzione: 5 anni

Periodo di validità dopo prima apertura del flacone: 12 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Gocce orali, soluzione: flacone di vetro da 20 ml, con tappo a vite e contagocce, racchiuso in un astuccio di cartone.

Compresse: astuccio di cartone contenente 20 compresse divisibili in blister in PVC/Alluminio, bianco opaco.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l., Viale Bodio 37/b – 20158 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DELORAZEPAM ZENTIVA 0,5 mg compresse in confezione da 20 compresse divisibili:

AIC: 035937010

DELORAZEPAM ZENTIVA 1 mg compresse in confezione da 20 compresse divisibili:

AIC: 035937022

DELORAZEPAM ZENTIVA 2 mg compresse in confezione da 20 compresse divisibili:

AIC: 035937034

DELORAZEPAM ZENTIVA 1 mg/ml gocce orali, soluzione in flacone da 20 ml:
AIC: 035937046

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

Data di prima autorizzazione:25.03.2005/ Rinnovo: Aprile 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco