

# Ansia e insonnia

## Il ruolo di Etizolam e Lormetazepam

**Claudio Mencacci**

Direttore Dipartimento Neuroscienze e Salute mentale,  
ASST Fatebenefratelli - Sacco, Milano

**Clinical Practice**

Direttore Responsabile: Danilo Ruggeri

Via Gallarate, 106

20151 Milano

[www.clinicalnetwork.it](http://www.clinicalnetwork.it)

©2020 Clinicalbit srl. Diritti riservati

# Ansia e insonnia

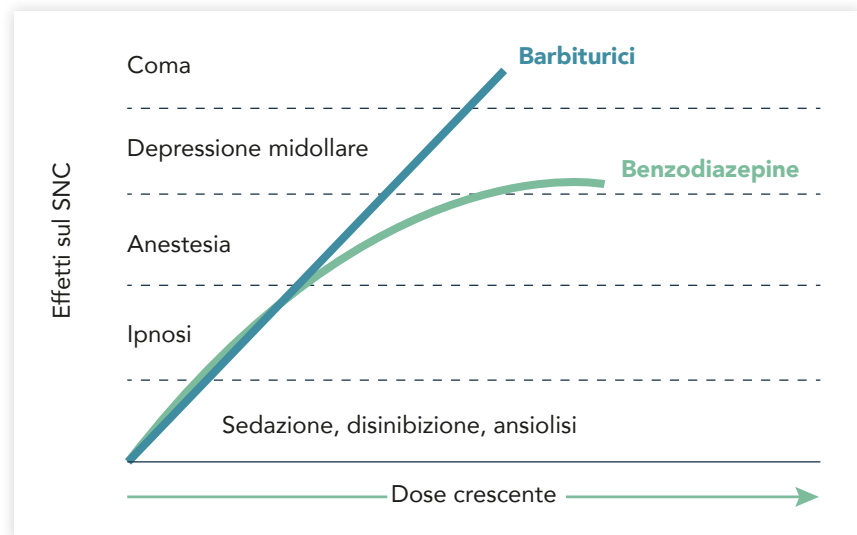
## Il ruolo di Etizolam e Lormetazepam

**Claudio Mencacci**

Direttore Dipartimento Neuroscienze e Salute mentale,  
ASST Fatebenefratelli - Sacco, Milano

### INTRODUZIONE

Le benzodiazepine (BDZ) sono tra i farmaci più prescritti al mondo. Tuttavia, per un uso razionale e corretto, spesso non c'è un'adeguata conoscenza di questi farmaci<sup>1</sup>. L'introduzione, più di mezzo secolo fa, del clordiazepossido è stata una delle più importanti innovazioni nella storia della psicofarmacologia<sup>2</sup>, che ha aperto la strada, tuttora percorsa, all'utilizzo delle benzodiazepine (BDZ) nel trattamento di tutte le condizioni che possano beneficiare dell'attività ansiolitica, ipnotica e sedativa propria di questi farmaci<sup>2,4</sup>. Le BDZ sono i principali agenti oggi impiegati a scopo terapeutico per potenziare la neurotrasmissione GABAergica<sup>2</sup>. Vengono utilizzate come ansiolitici, sedativi, ipnoinduttori, anticonvulsivanti, miorilassanti, sedativi preanestetici e per sintomi acuti da astinenza da alcool<sup>5,6</sup>. La maneggevolezza di tali composti, così come la loro efficacia, la rapidità d'azione, la scarsità di effetti collaterali e la bassa tossicità ne hanno favorito l'ampia diffusione in molti ambiti della medicina e della chirurgia<sup>2,3,5</sup>. Direttamente o indirettamente, le BDZ influenzano quasi ogni aspetto del funzionamento del sistema nervoso centrale<sup>1</sup>. Pur gravate da problematiche di tolleranza, dipendenza fino all'abuso, e pur rimanendo farmaci sintomatici, rimangono uno dei pilastri irrinunciabili nel trattamento medico di svariate condizioni neurologiche e psichiatriche come ansia ed insonnia.



**Fig.1** Effetti farmacologici differenti secondo la dose somministrata.  
(Modificata da Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review, 9th Edition)

### STORIA DELLE BENZODIAZEPINE

Le benzodiazepine sono una classe di sostanze psicoattive introdotte nel 1960 per il trattamento dell'ansia e dei disturbi del sonno<sup>2</sup>. La prima benzodiazepina, il clordiazepossido, fu sintetizzata nel 1955 da Leo Sternbach. Tuttavia le proprietà farmacologiche di tale composto non vennero subito analizzate<sup>3</sup>. Questo composto, più tardi chiamato clordiazepossido, due anni dopo, mostrò forti effetti sedativi, anticonvulsivanti e miorilassanti, con una notevole tollerabilità se paragonato ai composti utilizzati con

le stesse attività farmacologiche al tempo, barbiturici e meprobamato. Questi impressionanti risultati clinici portarono, nel 1960, a una rapida commercializzazione in tutto il mondo con il marchio clordiazepossido<sup>3</sup>. Con la scoperta della prima benzodiazepina, iniziò una frenetica ricerca di nuovi composti e analoghi sempre più efficaci e tollerati.

Il diazepam fu commercializzato dalla Hoffmann-La Roche nel 1963, e per un certo lasso di tempo furono i due farmaci con maggior successo commerciale. In totale sono state sintetizzate

Nome d'uso <sup>a</sup>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Y
Camazepam	CH <sub>3</sub>	OCN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H
Clonazepam	H	H	NO <sup>2</sup>	Cl
Clorazepato potassico	H	COOK	Cl	H
Delorazepam	H	H	Cl	Cl
Diazepam	CH <sub>3</sub>	H	Cl	H
Doxefazepam	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	OH	Cl	F
Fenazepam	H	H	Br	Cl
Fludiazepam	CH <sub>3</sub>	H	Cl	F
Flunitrazepam	CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	F
Flurazepam	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	F
Loflazepato di etile	H	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	F
Lorazepam	H	OH	Cl	Cl
Lormetazepam	CH <sub>3</sub>	OH	Cl	Cl
Nitrazepam	H	H	NO <sub>2</sub>	H
Nordazepam	H	H	Cl	H
Oxazepam	H	OH	Cl	H
Pinazepam	CH <sub>2</sub> C=CH	H	Cl	H
Prazepam	CH <sub>2</sub> cPr	H	Cl	H
Temazepam	CH <sub>3</sub>	OH	Cl	H

**Fig.2** Cambiamenti tra sostituenti tra le diverse benzodiazepine (Modificato da G. Bigio. Springer. 2000)

500 benzodiazepine diverse e 30 di queste sono entrate in terapia<sup>3</sup>. L'introduzione delle benzodiazepine ha portato a una diminuzione della prescrizione di barbiturici<sup>2,3</sup>. Nella pratica clinica i barbiturici risultavano avere una pericolosità superiore alle benzodiazepine in quanto possono indurre effetti gravi come il coma a dosi relativamente vicine a quelle terapeutiche. Mentre per le BDZ esistono antagonisti recettoriali per evitare overdose, ma non per i barbiturici, ed è anche per questo che la pericolosità di tali farmaci è maggiore<sup>7</sup>. Inoltre i barbiturici espletano la loro azione anche senza il GABA, come vedremo a breve.

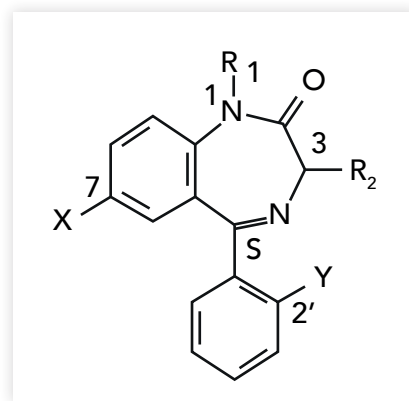
Le benzodiazepine per provocare i medesimi effetti necessitano di dosi estre-

mamente elevate. Nel 1970, queste ultime, avevano in gran parte sostituito i vecchi farmaci, *in primis* i già citati barbiturici, per gli usi sedativi e ipnotici. In **figura 1** vengono mostrati i differenti effetti dei barbiturici e benzodiazepine sul sistema nervoso centrale all'aumentare del dosaggio.

Bisognerà attendere 15 anni dopo la iniziale commercializzazione prima che si chiarisse il meccanismo d'azione di questi composti, che insiste sulla trasmissione mediata dal neurotrasmettitore GABA (acido gamma-aminobutirico). Il successo come farmaci e la loro diffusione nella pratica clinica di tutto il mondo fu invece immediata divenendo una delle famiglie di farmaci maggiormente prescritte in assoluto<sup>3</sup>.

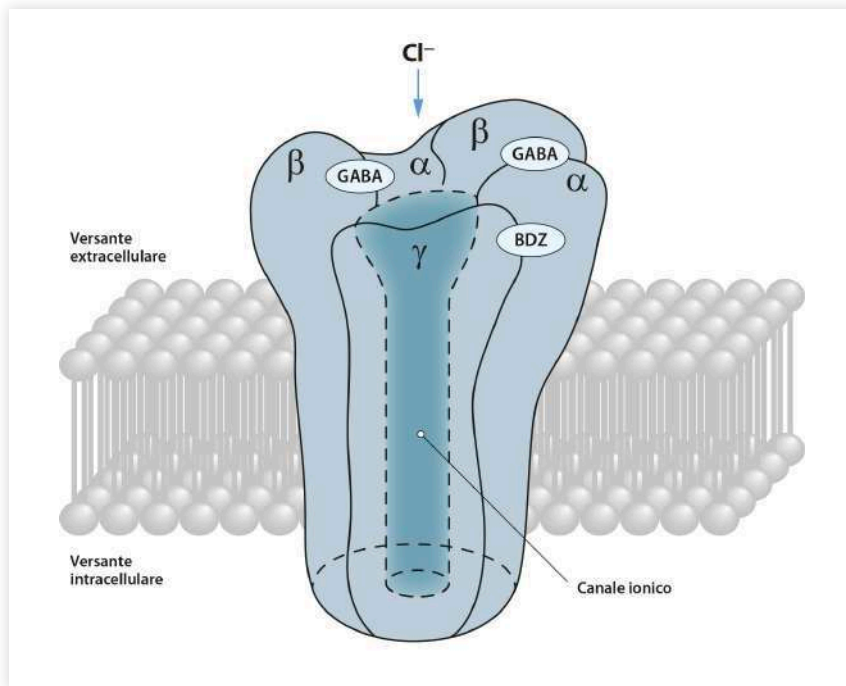
## BENZODIAZEPINE: UNA VISIONE D'INSIEME

Le benzodiazepine esercitano effetti clinici qualitativamente simili, ma con importanti differenze quantitative nei loro profili farmacodinamici e farmacocinetici. Questo ha portato ad usi differenti, in contesti clinici vari, a volte fuori indicazione<sup>2</sup>. In **figura 2** sono rappresentate le differenti formule delle benzodiazepine più comuni. Le benzodiazepine per le attività sedative, ipnotiche, ansiolitiche, anestetiche, anticonvulsivanti e miorilassanti sono preferite in diverse indicazioni come dipendenza da alcool, convulsioni, ansia, insonnia e agitazione. Alcuni di questi usi sono *off-label*. Queste proprietà, in aggiunta all'azione amnesica retrograda, consentono di utilizzarle come pre-anestetiche<sup>8</sup>. Le benzodiazepine non sono in grado di dare lo stesso grado di depressione neuronale prodotto dai barbiturici e dagli anestetici gassosi, rendendole di fatto più sicure rispetto a questi.



## MECCANISMO D'AZIONE DELLE BENZODIAZEPINE

Il meccanismo d'azione è comune a tutte le benzodiazepine, mediante il legame al sito specifico nel complesso recettoriale, che porta come effetto al potenziamento dell'azione del GABA, con effetto inibitorio su vari altri sistemi neurotrasmettitoriali centrali<sup>2</sup>. Tutte le benzodiazepine potenziano l'azione dell'acido gamma-ammino-butirico (GABA). Il GABA è un aminoacido sintetizzato, a partire dall'acido glutammico, dall'enzi-



**Fig.3** Schema funzionamento recettore GABA-A. (Modificato da Psychopharmacology. 2013)

ma GAD (acido glutammico decarbossilasi) nelle cellule del Sistema Nervoso Centrale (SNC)<sup>5</sup>. Il GABA costituisce il principale neurotrasmettitore inibitorio all'interno del SNC dei mammiferi. In accordo con studi neurochimici che indicano come l'interruzione della trasmissione GABAergica possa provocare ansia, topi deficienti della glutammato decarbossilasi, l'enzima della principale via sintetica del GABA nel SNC, mostrano un incremento dell'ansia<sup>9</sup>. Al contrario, l'effetto ansiolitico di farmaci che interferiscono con l'uptake neuronale del GABA è stato dimostrato in diversi modelli animali<sup>10</sup>. Inoltre, pazienti affetti da disordini correlati all'ansia mostrano un'alterazione della trasmissione GABAergica<sup>11</sup>. Il recettore GABA-A (recettore ionotropo) è uno dei due recettori più comuni per il GABA che sono presenti a livello del sistema nervoso, assieme al recettore GABA-B (recettore metabotropo accoppiato alle proteine "G"). Il GABA-C, un recettore canale ionotropo attivo a livello post-sinaptico, è meno diffuso<sup>12</sup>. Il recettore GABA-A, è un canale per il Cloro ligando-dipendente, un "recettore ionotropico" che si apre in seguito al rilascio del GABA da parte dei

neuroni presinaptici. Il canale è formato da diverse subunità, leggermente diverse a seconda del distretto nervoso in cui si trova, distinte tra α (da 1 a 6), β (1-4), γ (1-3), δ, ε. L'associazione più comune è formata da: 2 subunità α, 2 subunità β, 1 subunità γ<sup>2</sup>. I siti recettoriali per le BDZ, dei loro agonisti e antagonisti inversi, sono presenti sulle subunità α, mentre sulle subunità β è presente il sito recettoriale per il GABA. Le subunità γ risultano necessarie per formare il sito recettoriale per le benzodiazepine, dal momento che queste possono esercitare i loro effetti funzionali sul complesso recettoriale solo in presenza della subunità γ<sup>12</sup>.

Le subunità proteiche che compongono il recettore GABA-A sono state ben caratterizzate grazie alla loro notevole abbondanza e al ruolo che il recettore svolge in quasi tutti i circuiti neurali. Il recettore è stato anche caratterizzato approfonditamente in relazione al suo ruolo come sito d'azione di molti farmaci neuroattivi, tra i quali benzodiazepine e barbiturici<sup>5</sup>. Il GABA è l'agonista endogeno del recettore e si lega prevalentemente ad un sito posto sulla subunità β, mediando una modificazione allosterica

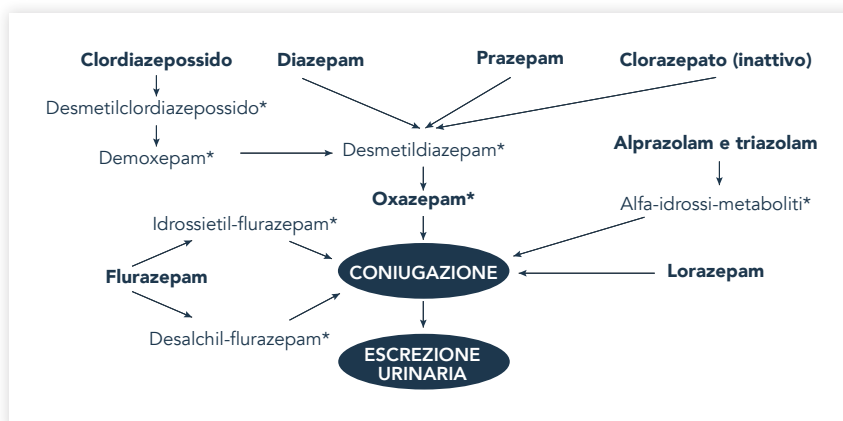
che fa aprire il canale per il cloro. Quando la BDZ è sul sito di legame, il GABA produce un'aumentata apertura pulsatile del canale del cloro, con iperpolarizzazione della membrana e trasmissione di un impulso elettrico al neurone post-sinaptico.<sup>2,3,5</sup> L'esistenza dei sottotipi recettoriali venne inizialmente suggerita da differenze di tipo farmacologico. La subunità α1 è la più diffusa nel sistema nervoso centrale, è situata nel tronco cerebrale e favorisce la sedazione. Potrebbe anche essere correlata al fenomeno dell'amnesia anterograda<sup>13</sup>. La subunità α2, più presente nel sistema limbico (ippocampo), è associata all'ansiolisi e potrebbe avere un effetto rilassante sulla muscolatura. A differenza dei barbiturici le BDZ non attivano direttamente i recettori GABA-A, ma necessitano del GABA per esprimere la loro efficacia<sup>14</sup>. Solo a dosi molto superiori a quelle terapeutiche le BDZ possono modulare direttamente il canale per il cloro, senza la mediazione del GABA<sup>15</sup>. I siti recettoriali delle benzodiazepine, denominati omega si differenziano in tre sottopopolazioni: la sottopopolazione omega-1 localizzata nel cervelletto, la sottopopolazione omega-2 localizzata nel midollo spinale e la sottopopolazione omega-3 a livello dei tessuti periferici<sup>13,17</sup>. Zolpidem, una molecola attiva sul recettore GABA presenta una spiccata affinità per il sottotipo recettoriale omega-1 (BZ1) del complesso recettoriale GABA-A. Le benzodiazepine, tranne qualche congenere come il lormetazepam, si legano in modo non selettivo sia al sottotipo recettoriale omega-1 sia a quello omega-2<sup>13</sup>. Un'immagine schematica del recettore GABA-A, coi differenti siti di legame, è rappresentata in **figura 3**.

## FARMACOCINETICA

La diversità tra le varie molecole della famiglia delle benzodiazepine è dovuta, oltre alle diversità strutturali chimiche, principalmente all'affinità intrinseca, alla potenza di legame e soprattutto a variabili farmacocinetiche che determinano distribuzione ed emivita, e ai metaboliti attivi<sup>5</sup>. Dal punto di vista farmacocinetico sono metabolizzate quasi esclusivamen-

te dal citocromo (CYP) P450 3A4, entrano, quindi, in competizione con farmaci metabolizzati per la stessa via (ad esempio cimetidina, estrogeni, disulfiram, alfentanil, eritromicina), in alcuni casi determinando un aumento dei loro livelli plasmatici<sup>3</sup>. Le più frequenti interazioni tra farmaci di rilevanza clinica si riscontrano con altri farmaci ad azione depressiva sul SNC. In questi casi vi può essere un effetto additivo. A volte tale effetto è sfruttato a scopo di premedicazione o per anestesia. In generale però possono portare a grave depressione respiratoria e il medico così come il paziente ne deve essere a conoscenza<sup>5</sup>.

La formazione di metaboliti attivi ha complicato gli studi sulla farmacocinetica delle benzodiazepine nell'uomo perché l'emivita del farmaco di partenza può avere scarso rapporto con il decorso degli effetti farmacologici.



**Fig.4** Diverse vie metaboliche delle benzodiazepine. (Modificato da Trevor A.J. Katzung B.G.)

Quelle benzodiazepine caratterizzate da lunga emivita del composto di base e dei suoi metaboliti possono con maggior probabilità dar luogo ad accumulo con trattamenti prolungati. In **figura 4**

sono rappresentati i diversi metaboliti e vie metaboliche di alcune benzodiazepine. Effetti cumulativi e residui quali l'eccessiva sonnolenza, sono meno probabili per farmaci quali l'estazolam,

Benzodiazepine	t <sub>1/2</sub> (ore)	Principali metaboliti attivi	t <sub>1/2</sub> (ore) metabolita	Durata complessiva dell'effetto
Alprazolam	6-20	-	-	Intermedia
Bromazepam	10-20	-	-	Intermedia
Clobazam	12-30	Desmetilclobazam	35-45	Lunga
Clonazepam	20-40	-	-	Lunga
Clordiazepossido	5-30	Demoxepam	30-60	Lunga
		Nordazepam	40-150	
Delorazepam	80-100	Nordazepam	40-150	Lunga
		Lorazepam	10-16	
Diazepam	20-60	Nordazepam	40-150	Lunga
Flunitrazepam	15-30	Desmetilflunitrazepam	25-30	Lunga
Flurazepam	2-3	Desalchilflurazepam	40-100	Lunga
Lorazepam	10-16	-	-	Intermedia
Midazolam	2-3	-	-	Breve
Nitrazepam	25-300	7-acetamido-nitrazepam	-	Lunga
Oxazepam	5-15	-	-	Intermedia
Quazepam	20-50	2-oxoquazepam	20-50	Lunga
Triazolam	2-5	-	-	Breve

**Fig.5** Metaboliti e durata d'azione delle diverse benzodiazepine. (Modificato da Bossini L. et al. 2013)

l'oxazepam ed il lorazepam, che hanno emivite più brevi e sono metabolizzati direttamente a glucuronidi inattivi. In questo caso l'emivita è un parametro comparabile alla durata d'azione<sup>3,5</sup>. La durata d'azione, non sempre sovrapposta all'emivita, oltre ad essere il criterio principale di classificazione delle BDZ, rappresenta anche il criterio più utile per operare la scelta, comprendendo in questa l'effetto aggiuntivo delle emivite degli eventuali metaboliti attivi. Nell'insonnia iniziale sono suggerite molecole a breve durata d'azione, nell'insonnia centrale o terminale è più utile impiegare molecole con durata d'azione più lunga, tenendo tuttavia presente il possibile fenomeno "hangover", ovvero il protrarsi dell'azione sedativa non desiderata<sup>1,2</sup>.

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente il citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In maniera ridotta, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione, come flurazepam e lorazepam<sup>5</sup>.

La scelta clinica di una BDZ è determinata e influenzata principalmente dalla sua emivita, anche se andrebbero valutati anche i metaboliti, i quali spesso

hanno una emivita più lunga della molecola madre. Rispetto alla farmacocinetica le BDZ si distinguono quindi in molecole a emivita breve, intermedia e lunga. Tra quelle a lunga emivita (oltre 24 ore, talune anche oltre 72 ore) diazepam e delorazepam. Fra quelle a emivita intermedia (10-20 ore) il lorazepam e il lormetazepam. Tra quelle a emivita medio-breve (6-12 ore) l'alprazolam e l'etizolam, ad azione breve-brevissima (inferiore alle 6 ore) il triazolam<sup>2,3,5</sup> (figura 5).

### CONTROINDICAZIONI

Le principali controindicazioni all'assunzione di BDZ sono, oltre ad una eventuale ipersensibilità, la *miastenia gravis*, la grave insufficienza respiratoria o la depressione respiratoria acuta e l'insufficienza epatica avanzata; sono anche controindicate nel primo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento, sebbene i dati in letteratura non siano univoci a tal proposito. Altre controindicazioni sono rappresentate dall'intossicazione alcolica acuta, dal glaucoma ad angolo stretto, dalla sindrome da apnee notturne del sonno, dallo stato confusionale e da tutte quelle condizioni caratterizzate da decadimento cognitivo<sup>2</sup>.

### EFFETTI COLLATERALI

Le BDZ possono indurre fenomeni di tolleranza (riduzione della risposta al prolungato uso) e di dipendenza (effetti da sospensione)<sup>1-5</sup>. Vi è anche il rischio di una certa dipendenza psicologica per cui anche a dosaggi terapeutici vi è la tendenza a non sospendere l'uso anche quando non più necessarie. La brusca sospensione, soprattutto dopo uso prolungato (4-6 mesi di trattamento continuato), può indurre fenomeni di rimbalzo, in rapporto alla durata di azione della BDZ usata: essi variano dalle dodici alle quattordici ore dopo l'interruzione del trattamento in caso di uso di principi attivi con emivita breve e fino a 3-10 giorni per quelli a lunga durata d'azione. La durata della sintomatologia può variare da una a quattro settimane, in rapporto alla sua intensità e al quadro clinico<sup>16</sup>.

I sintomi più comuni sono l'insonnia e l'ansia di rimbalzo, possono associarsi irritabilità, ipersensibilità sensoriale, cefalea, crampi muscolari<sup>16</sup>. Le benzodiazepine possono causare amnesia retrograda in maniera dose dipendente. Sebbene tale effetto sia utilizzato in maniera efficace per i ricordi spiacevoli da procedura diagnostica (l'endoscopia digestiva su tutti), possono provocare stati confusionali agli anziani. Tale evento avverso è più comune con alte dosi e con BDZ a lunga emivita<sup>5</sup>.

La velocità di eliminazione è importante nel determinare la durata degli effetti farmacologici; comunque la durata dell'azione apparente è usualmente considerata minore dell'emivita, con effetti farmacologici evidenti per la maggior parte delle BDZ che si consumano in poche ore<sup>2,5</sup>. L'overdose da BDZ può essere trattata con flumazenil, antagonista parziale. È indicato negli adulti per l'inversione completa o parziale dell'effetto sedativo centrale delle benzodiazepine<sup>7</sup>.

Può essere pertanto impiegato in anestesia e in terapia intensiva. Questo può essere particolarmente utile per i pazienti che hanno sviluppato tolleranza e

Molecola	Dose equiv. (mg)	T <sub>max</sub> (ore)	t <sub>1/2</sub> (ore)
Diazepam	1	0,5-1,5	20-70
Alprazolam	0,1	1-2	8-15
Bromazepam	0,6	1-4	20-30
Clordesmetildiazepam	0,2	1-2	60-78
Clordiazepossido	2	1-4	6-28
Clotiazepam	1-2	1-3	4-6
Etizolam	0,2	1-2	5-7
Lorazepam	0,2	1-5	8-20
Oxazepam	3	2-4	5-15
Prazepam	4	2-6	39-96 (metaboliti)

Fig.6 Parametri farmacocinetici di alcune benzodiazepine. (Modificato da Altamura AC. 2013)

dipendenza al farmaco o in emergenza in caso di depressione respiratoria. Questa evenienza è estremamente rara nella popolazione generale ma può essere più comune in pazienti con una già ridotta capacità respiratoria polmonare<sup>5</sup>.

## LE APPLICAZIONI CLINICHE: ANSIA

Nella pratica medica il ruolo e l'importanza dei disturbi ansiosi è andato delineandosi con sempre maggiore chiarezza negli ultimi anni. L'attenzione riservata ai disturbi d'ansia è legata non soltanto al dato epidemiologico, ma anche alle profonde implicazioni che tali problematiche hanno in termini di scadimento della qualità della vita, di insorgenza di manifestazioni somatoformi e di intervento nella patogenesi sul lungo periodo dei disturbi depressivi<sup>76</sup>. L'ansia è uno stato psichico di un individuo, caratterizzato da una sensazione di intensa preoccupazione o paura, relativa a uno stimolo ambientale specifico, associato a una mancata risposta di adattamento da parte dell'organismo in una determinata situazione che si esprime sotto forma di stress per l'individuo stesso. Il termine ansia definisce uno stato psicofisico caratterizzato da una sensazione di apprensione, di incertezza, di paura e di allarme con anticipazione di eventi negativi mal definiti, verso i quali il soggetto si sente indifeso e impotente<sup>18</sup>.

L'ansia diventa patologica quando tali reazioni sono quantitativamente esagerate, con conseguente caduta nel livello delle prestazioni. Tutto ciò è stato ben documentato negli animali già nel 1908 da Yerkes e Dason, che elaborarono sulla base dei loro esperimenti l'omonima legge<sup>19</sup>. L'ansia è un sintomo cardinale di molti disturbi psichiatrici, ma è altrettanto comune come sintomo secondario a moltissime condizioni di tipo internistico o chirurgico<sup>2</sup>. Uno stato d'ansia transitorio e proporzionale alla situazione che lo provoca è considerato una reazione di difesa dell'organismo (correlata con l'istinto di conservazione), volta ad anticipare la percezione del pericolo prima che questo sia chiaramente identificato.

Fattori di rischio per infarto miocardico acuto		
Fattore di rischio	OR	Par (IC 95%)
Fumo	2,87	35,7
Iperensione	1,91	17,9
Diabete	2,37	9,9
Obesità	1,12	20,1
Attività fisica	0,70	13,7
Fattori psicosociali	2,67	32,5

**Fig.7** Diversi Odds Ratio per noti fattori di rischio cardiovascolari. (Modificato da Yusuf S et al. 2004)

Esso è accompagnato da un aumento della vigilanza e dall'attivazione di tutta una serie di meccanismi fisiologici (fra i quali l'aumento della frequenza cardiaca, del respiro e del tono della muscolatura), che predispongono l'organismo alla difesa o all'attacco<sup>20</sup>. L'ansia è dunque un "sistema di allarme" fisiologico utile alla sopravvivenza degli animali superiori, uomo incluso. Ne consegue, quindi, che i comportamenti connessi all'ansia, da un punto di vista neurobiologico, siano controllati da sistemi neuronali complessi in grado di regolarsi reciprocamente in modo altamente dinamico e integrato. I disturbi d'ansia sono una delle più comuni patologie psichiatriche, con una incidenza del 18,1% ed una prevalenza, nel corso della vita, del 28,8%. Il 22% di questi pazienti ha una forma severa<sup>21</sup>.

Tuttavia, solamente il 37% dei pazienti con disturbi d'ansia ricorre ad una qualche forma di assistenza sanitaria, chiedendo per lo più aiuto ai Medici di Famiglia (24,3%), piuttosto che agli Psichiatri (13%)<sup>18</sup>. Tra i disturbi d'ansia si annovera il disturbo d'ansia generalizzata (DAG), il disturbo di panico (DP), la fobia sociale, le fobie specifiche, il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC, presente nel DSM-IVR) e il disturbo post traumatico da stress (DPTS)<sup>20</sup>.

L'ansia ha manifestazioni nella sfera psichica e somatica con sintomatologia emotiva a cui si accompagnano sintomi neurovegetativi, rappresentati da au-

mento della sudorazione, tachicardia, tensione muscolare, aumento della pressione arteriosa, tremori, tachipnea, midriasi, disturbi degli apparati digerente e genitourinario ecc<sup>18</sup>.

In pazienti che presentano sintomi ansiosi, i Medici di Medicina Generale dovrebbero investigare tutte le possibili cause mediche, incluso l'ipertiroidismo, e dovrebbero valutare con attenzione le frequenti patologie psichiatriche concomitanti, come la depressione maggiore, il disturbo d'attacchi di panico e l'abuso di sostanze<sup>22</sup>. I disturbi d'ansia presentano un'elevata comorbidità con altri disturbi mentali, disturbi della personalità e malattie organiche.

La comorbidità dei disturbi d'ansia con altre patologie determina sovente esiti più sfavorevoli e condiziona il trattamento della patologia associata. L'ansia stimola l'attività del sistema nervoso autonomo che, a sua volta, stimola la produzione di catecolamine, aumentando la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna, restringendo le arterie coronariche, e, conseguentemente, aumentando la richiesta cardiaca, l'attività delle piastrine, la coagulazione del sangue e l'infiammazione<sup>18</sup>. A completamento di tale complesso rapporto tra psiche e mente la segnalazione, in uno studio del 2005, che ansia e stress aumentano il rischio di infarto miocardico acuto di 2,87 volte (O.R 2,87; IC95%)<sup>24</sup>. Allo stes-



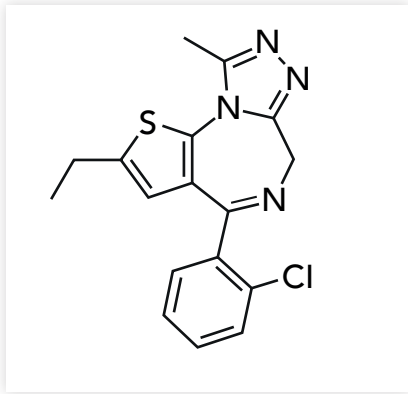


Fig.8 Struttura molecolare dell'etizolam

so modo chi soffre di una malattia cardiovascolare ha una maggior prevalenza di malattie a forte connotazione ansiosa come la GAD<sup>77</sup>. Il confronto tra noti fattori di rischio cardiovascolari in termini di rischio relativo è mostrato in **figura 7**.

Oltre al sistema GABAergico, nella regolazione degli stati d'ansia sembrano essere implicati molti altri neurotrasmettitori e modulatori come i sistemi noradrenergici e serotoninergici. Gli antidepressivi di nuova generazione sono farmaci che agiscono appunto sulla ricaptazione della serotonina e in alcuni composti, anche della noradrenalina. Sono farmaci attivanti, ossia inducono, soprattutto nei primi giorni di trattamento, una sintomatologia caratterizzata da irrequietezza, tremori, insonnia, ansia. Durante le prime 4-5 settimane di trattamento antidepressivo può essere opportuno somministrare benzodiazepine a scopo ansiolitico, in quanto spesso l'antidepressivo può inizialmente aumentare lo stato d'ansia<sup>26</sup>.

### BENZODIAZEPINE E ANSIA

L'efficacia delle BDZ in risposta a sintomi ansiosi è stato dimostrato dall'ampia letteratura e dall'uso nella pratica clinica degli ultimi 5 decenni. Una delle maggiori indicazioni cliniche delle BDZ riguardano il trattamento dei disturbi d'ansia, soprattutto quando sia necessaria un'azione immediata<sup>2,3,5</sup>. La scelta terapeutica di utilizzare le BDZ nel trattamento dei disturbi d'ansia si basa

su diversi principi farmacologici ampiamente convalidati: indice terapeutico relativamente elevato, basso rischio di interazioni farmacologiche legate all'induzione enzimatica a livello epatico ed effetti minimi sulle funzioni cardiovascolari ed autonome<sup>4</sup>.

### FARMACOLOGIA DI ETIZOLAM

Etizolam è il primo rappresentante di una nuova classe strutturalmente diversa di benzodiazepine, le tienotriazolodiazepine. Ha un anello tiofenico al posto di quello benzenico e un gruppo triazolico legato all'anello diazepinico. L'anello tiofenico è facilmente ossidabile, garantendo la rapida metabolizzazione dell'etizolam, mentre il gruppo triazolico probabilmente spiega alcune delle proprietà farmacodinamiche del composto<sup>27</sup>.

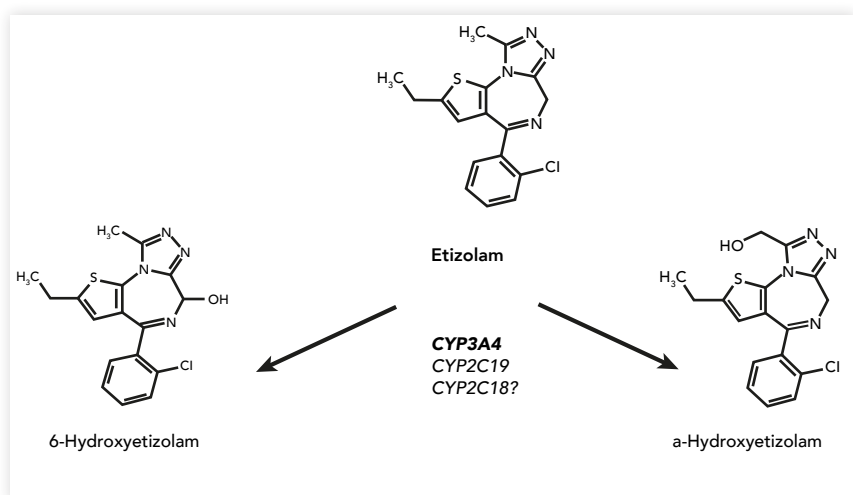
Etizolam pur condividendo un profilo farmacologico simile a quello di altre benzodiazepine, ha delle peculiarità: possiede effetti depressivi sul sistema nervoso centrale, quali effetti ansiolitici, anticonvulsivanti, sedativi-ipnotici e miorilassanti. In studi su animali, l'etizolam ha dimostrato di indurre modificazioni biochimiche cerebrali, come la riduzione del turnover della serotonina nei ratti, l'inibizione dell'aumento indotto dallo stress nella serotonina, noradrenalina e dopamina e il blocco del

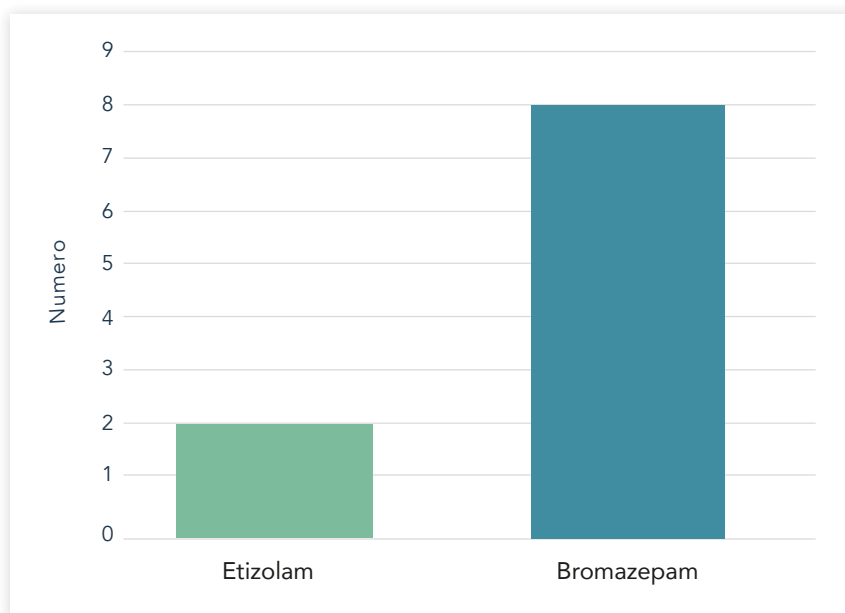
riassorbimento della noradrenalina nei topi, cioè variazioni simili a quelle osservate con alcuni antidepressivi triciclici<sup>28</sup>. Sanna e collaboratori hanno mostrato che l'etizolam ha indotto una tolleranza inferiore rispetto al lorazepam nei ratti trattati ripetutamente con farmaci. È stato anche dimostrato che possiede principalmente un effetto ansiolitico ma non effetti sedativi probabilmente a causa della sua minore attività intrinseca ai recettori GABA-A nella subunità  $\alpha 1$ <sup>29</sup>.

L'etizolam è usato, in alcuni paesi, nel disturbo d'ansia generalizzato<sup>30</sup>, nel disturbo di panico e per ridurre l'ansia. Vi sono prove del fatto che, oltre ad essere utile nel trattamento del disturbo d'ansia generalizzato, produce un significativo miglioramento dei sintomi depressivi<sup>31</sup>.

Ci sono evidenze che mostrano come etizolam sia utile per trattare i sintomi psichiatrici in bambini e adolescenti senza o con effetti collaterali minimi<sup>75</sup>. Una caratteristica insolita del farmaco è il suo effetto sul metabolismo delle monamine. Nel cervello di ratto ha dimostrato di ridurre il turnover della serotonina e di antagonizzare l'aumento di serotonina, noradrenalina e dopamina indotto da stress<sup>28</sup>. Tali peculiarità possono essere d'aiuto in patologie ansiose con componente depressiva come la GAD<sup>29</sup>. La formula di etizolam è rappresentata in **figura 8**.

Fig.9 Vie metaboliche e metaboliti di Etizolam. (Modificato da Mandrioli R. 2008)





**Fig.10** Numero di pazienti con sonnolenza nei primi sette giorni di trattamento con etizolam (1 mg x 3/die) o con bromazepam (3 mg x 3/die). (Modificato da Pariente F. et al. 1989)

## FARMACOCINETICA

La farmacocinetica dell'etizolam è stata studiata dopo somministrazioni terapeutiche di dosi orali singole e multiple (compresse di 0,5 mg; 0,5 mg BID per 1 settimana) in volontari sani. Il profilo cinetico della monodose di etizolam suggerisce che l'assorbimento dopo somministrazione orale è rapido con concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) raggiunta entro 0,5-2 ore in tutti i soggetti. L'emivita media di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) è di 3,4 ore. Coerentemente con questo, lo stato stazionario viene rapidamente raggiunto e l'accumulo è estremamente limitato.

I valori delle concentrazioni plasmatiche medie ( $C_p$ ) non differiscono significativamente da quelli misurati effettivamente allo stato stazionario, suggerendo che la cinetica di etizolam a dosi terapeutiche sia lineare<sup>31</sup>. Allo stato stazionario le concentrazioni plasmatiche del principale metabolita, l'alfa-idrossietizolam, sono più elevate e scompaiono più lentamente (media  $t_{1/2}$  8,2 ore) di quelle del composto originario. Dal momento che negli animali il metabolita mostra quasi la stessa potenza d'azione farmacologica dell'etizolam, esso può contribuire in

modo significativo agli effetti clinici del composto originario. In base alle caratteristiche cinetiche del farmaco e del suo metabolita, l'etizolam può essere considerato come una benzodiazepina a breve durata d'azione<sup>32</sup> (figura 9).

## PROFILO CLINICO ETIZOLAM

L'etizolam, un derivato della tienodiazepina, è stato approvato per la gestione dei disturbi d'ansia associati a depressione, disturbo di panico e insonnia in alcuni paesi. Etizolam viene assunto per via orale, con dosi terapeutiche abituali comprese tra 0,5 e 2,0 mg/giorno, con un massimo di 2 mg/giorno. Migliora i disturbi affettivi come ansia e tensione agendo recettori delle benzodiazepine nell'ipotalamo e nel sistema limbico cerebrale, in particolare sui nuclei amigdaloidi<sup>25,31,33</sup>. Etizolam possiede principalmente effetto ansiolitico piuttosto che effetti sedativi, che si ritiene siano dovuti a un livello inferiore di attività intrinseca al recettore GABAA contenente subunità  $\alpha 1$ . Nell'Elettroencefalogramma (EEG) durante il sonno notturno in volontari sani, l'etizolam prolunga significativamente il totale tempo di sonno ma non inibisce il sonno ad onde lente. Sopprime il sonno REM ma non è stata

trovata l'elevazione *rebound* del sonno REM, dopo la sospensione<sup>34</sup>. Negli esperimenti su animali, l'etizolam è 6-10 volte più potente del diazepam nella maggior parte dei suoi effetti farmacologici. I principali effetti avversi includono sonnolenza, sedazione, debolezza muscolare e mancanza di coordinazione, svenimento, mal di testa, confusione, depressione, linguaggio confuso, disturbi visivi e alterazioni della libido e del tremore<sup>25</sup>.

In uno studio del 2009 sono stati arruolati un totale di 77 pazienti per valutare le differenze tra gli effetti di etizolam verso placebo sulle prestazioni cognitive. Non vi sono state differenze statisticamente significative. Non sono state riscontrate differenze significative tra etizolam 0,5 mg BID e placebo per eventi cardiovascolari, variazioni di peso o eventi avversi. Sonnolenza lieve o moderata è stata segnalata da 7 su 77 pazienti. Etizolam è risultato quindi ben tollerato<sup>35</sup>. Quando dosi multiple di etizolam, o lorazepam, sono state somministrate ai neuroni del ratto, il lorazepam ha causato una riduzione della espressione genica delle diverse sub-unità alfa. Al contrario, etizolam non ha modificato l'espressione genica per quasi tutte le sub-unità alfa<sup>36</sup>.

È stata osservata tolleranza agli effetti anticonvulsivanti di lorazepam, ma non è stata osservata alcuna tolleranza significativa agli effetti anticonvulsivanti di etizolam. Lo stesso studio rileva come etizolam abbia una minor affinità con la sub-unità alfa-1, particolarmente associata alla sedazione. Pertanto, etizolam potrebbe avere un razionale biologico per potere indurre una minor tolleranza e dipendenza rispetto alle benzodiazepine classiche<sup>36</sup>. È stata osservata tolleranza agli effetti anticonvulsivanti di lorazepam, ma non è stata osservata alcuna tolleranza significativa agli effetti anticonvulsivanti di etizolam. Pertanto, etizolam ha una responsabilità ridotta di indurre tolleranza e dipendenza rispetto alle benzodiazepine classiche<sup>36</sup>. 45 pazienti con disturbo d'ansia generalizzato sono stati trattati due volte al giorno per 2 settimane, in doppio cieco, con 0,5 mg di etizolam, 0,5 mg di alprazo-

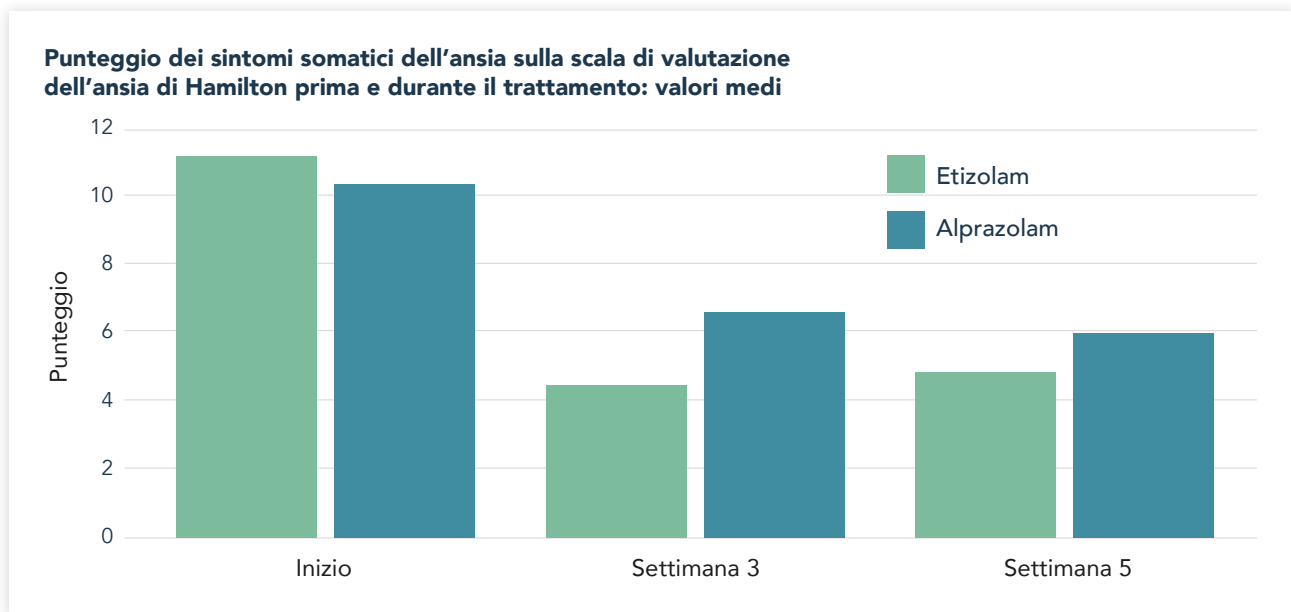


Fig.11 Confronto sulla Scala di Hamilton tra etizolam e alprazolam. (Modificato da Bosio A. 2002)

lam o 3 mg di bromazepam e i sintomi sono stati valutati utilizzando la Scala di valutazione di Hamilton per l'ansia e per la depressione. I pazienti hanno quindi ricevuto lo stesso farmaco per altre 2 settimane, i farmaci venivano somministrati tre volte al giorno se si osservava una scarsa risposta durante le prime 2 settimane.

Tutti i farmaci hanno mostrato un'attività ansiolitica equivalente dopo 2 settimane, ma l'etizolam ha mostrato un aumento progressivo dell'attività ansiolitica dopo 4 settimane di trattamento. Etizolam ha anche evidenziato un effetto antidepressivo più marcato rispetto a alprazolam o bromazepam. Non ci sono state differenze nella tollerabilità dei tre farmaci<sup>29</sup>. Inoltre, i risultati di questo studio in doppio cieco, controllato con placebo, nel trattamento di pazienti a cui è stata diagnosticata una patologia d'ansia generalizzata con sintomi depressivi associati si è riscontrato che etizolam al dosaggio di 0,5 mg due volte al giorno è altamente efficace.

Uno studio del 1989 ha confrontato l'etizolam e l'alprazolam, evidenziando pari efficacia nel trattamento di pazienti affetti da disturbi d'ansia generalizzati con sintomi depressivi lievi come caratteristiche associate. Inoltre, il loro uso

è associato a un'eccellente tollerabilità clinica. Vale la pena notare che in questo studio c'era una tendenza dell'etizolam di avere una latenza più breve prima che il suo effetto ansiolitico diventasse evidente e fosse particolarmente efficace nel migliorare i sintomi della somatizzazione dell'ansia rispetto all'alprazolam. Potrebbe quindi essere ciò che renderebbe preferibile l'etizolam per pazienti selezionati con la somatizzazione dell'ansia<sup>33</sup>. Etizolam ha un'attività di agonista non completo, quindi con una ridotta propensione alla tolleranza e alla dipendenza, mostrando infatti una particolare affinità per subunità alfa-1 (ansiolitica) rispetto a alfa-2 (sedativa) e alfa-5 (miorilassante)<sup>36</sup>. Degno di particolare nota sono gli studi effettuati sulle manifestazioni somatoformi dell'ansia. In uno studio dell'Università di Napoli sono stati arruolati ventidue soggetti (8 maschi, 14 femmine, età media 36 anni, intervallo 21-57) con sintomi di dolore diffuso o pienezza in un quadrante addominale inferiore, senza ripercussioni sulla salute generale ma con ansia cronica. Dopo un periodo di wash-out medio di 30 giorni, i pazienti sono stati trattati con etizolam.

Il dosaggio medio e la durata del trat-

tamento sono stati di 1 compressa da 1 mg due volte al giorno per 25 giorni. I sintomi dolorosi sono scomparsi nel 16,3% dei pazienti, sono diminuiti nel 38,3%, sono rimasti invariati nel 22,7% e sono peggiorati nel 22,7%. Il numero di movimenti intestinali è diminuito in 14 pazienti (63,6%, da una media di 2,04 a 1,56). Si può quindi concludere che il trattamento con etizolam è risultato efficace in soggetti con disturbi del colon accompagnati da sindrome da ansia cronica<sup>37</sup>.

#### LE APPLICAZIONI CLINICHE: INSONNIA

L'insonnia è un disturbo, un'insoddisfazione espressa da un paziente il cui sonno è difficile da ottenere o mantenere. La diminuzione della durata tipica del sonno produce danni alla qualità di vita di queste persone da cui vengono riferiti uno (o più) dei seguenti sintomi: difficoltà a iniziare il sonno, difficoltà a mantenere il sonno, caratterizzata da frequenti risvegli o problemi a riaddormentarsi dopo essersi svegliati (nei bambini, questa può manifestarsi come difficoltà di riaddormentarsi senza l'intervento della persona che se ne prende cura) e risveglio precoce al mattino con incapacità di riaddormentarsi<sup>38</sup>.

La prevalenza di insonnia cronica è valutata tra il 10 e il 15% della popolazione generale e aumenta con l'età. Data questa alta prevalenza, non è sorprendente che il consumo di ipnotici aumenti con l'età<sup>39</sup>. Un altro importante meccanismo correlato all'insonnia è quello dei disturbi del metabolismo: la deprivazione di sonno è un fattore di rischio per obesità e diabete e disturbi della capacità di regolazione dell'equilibrio elettrolitico da parte dei reni<sup>40</sup>.

L'aumento della continuità del sonno e SWS sono associati ad aumenti dei profili di risposta immunitaria antivirale, che potrebbero avere implicazioni per una migliore sopravvivenza nel contesto di un'infezione acuta. Esiste una relazione bidirezionale tra ipertensione e insonnia: il 43% dei soggetti con insonnia sono ipertesi (19% nei soggetti che dormono bene), il 44% degli ipertesi dorme male (19% dei normotesi). Quando la durata del sonno è 5-6 ore, il rischio di ipertensione sale di 3,5 volte, sotto le 5 ore di sonno sale ulteriormente a 5,1<sup>41</sup>.

I disturbi del sonno si correlano non solo a malattie dell'apparato cardiovascolare ma anche ad alcune forme di degenerazione cerebrale di origine vascolare. La valutazione di quanto la deprivazione di sonno influenzi le manifestazioni degenerative di tipo cerebrovascolare mostra come una riduzione del tempo di sonno al di sotto delle 6 ore rappresenti uno specifico fattore di rischio<sup>42</sup>.

Se l'insonnia è causata da una malattia psichiatrica un trattamento specifico spesso risolve l'insonnia. Se l'insonnia è dovuta a una depressione, l'antidepressivo può indirettamente curare l'insonnia, anche se nelle prime settimane l'insonnia può essere aumentata dall'antidepressivo stesso. Per tali motivi, in situazione come quella descritta, si associano benzodiazepine ad antidepressivi per un breve periodo di tempo. Similmente, se l'insonnia è causata da patologie organiche, la risoluzione alla base di tale malattia risolve anche l'insonnia secondaria. Andrà posta attenzione anche per quei pazienti (es. oncologici) che provano un dolore da moderato a severo che impedisce loro

un ristoro notturno adeguato<sup>2</sup>. L'ipnotico perfetto dovrebbe indurre un sonno caratterizzato da una normale struttura, con il fisiologico mantenimento delle diverse fasi del sonno. Inoltre, dovrebbe esaurire la propria azione sedativa al risveglio senza fastidiosi sensi di stordimento o sonnolenza residua. Vista la comorbidità con altre patologie, anche psichiatriche, dovrebbe avere meno interazioni farmacologiche possibili. Una maggior lipofilità, e di conseguenza una maggior penetrazione nel SNC, consentono una latenza inferiore nella comparsa dell'effetto ipnotico<sup>1</sup>.

È spesso questo il "tallone di Achille" di molti ipnotici, dare tolleranza o dipendenza.

Alcune benzodiazepine, come il lormetazepam, hanno molte di queste caratteristiche. Gli effetti ipnoinduttori delle benzodiazepine sembrano dovuti alla protezione dagli stimoli provenienti dalla sfera emotiva, sensoriale, neurovegetativa e motoria che interferiscono con il meccanismo di addormentamento.

Attualmente alle BDZ e agli agonisti dei loro recettori si riconoscono le proprietà farmacologiche più efficaci. Le BDZ determinano, a livello EEGrafico, i seguenti effetti sul sonno:

- riduzione della latenza di sonno;
- riduzione dei risvegli notturni;
- aumento del tempo totale di sonno;
- diminuzione dei microrisvegli e del sonno instabile (CAP)<sup>1,2,5</sup>.

Modificano però l'architettura del sonno alterando, in misura maggiore o minore a seconda della molecola, i seguenti parametri:

- aumento dello stadio N1 N2 (sonno leggero);
- riduzione dello stadio N3 (sonno profondo);
- riduzione della fase del sonno REM;
- diminuzione dei movimenti oculari rapidi (REM)<sup>78</sup>

Le BDZ, quindi, sono estremamente efficaci nel favorire rapidamente l'addormentamento e il mantenimento del sonno, che però risulta essere meno profondo e non così "fisiologico" data

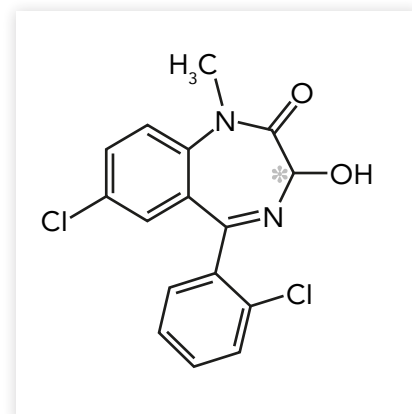


Fig.12 Struttura molecolare di lormetazepam

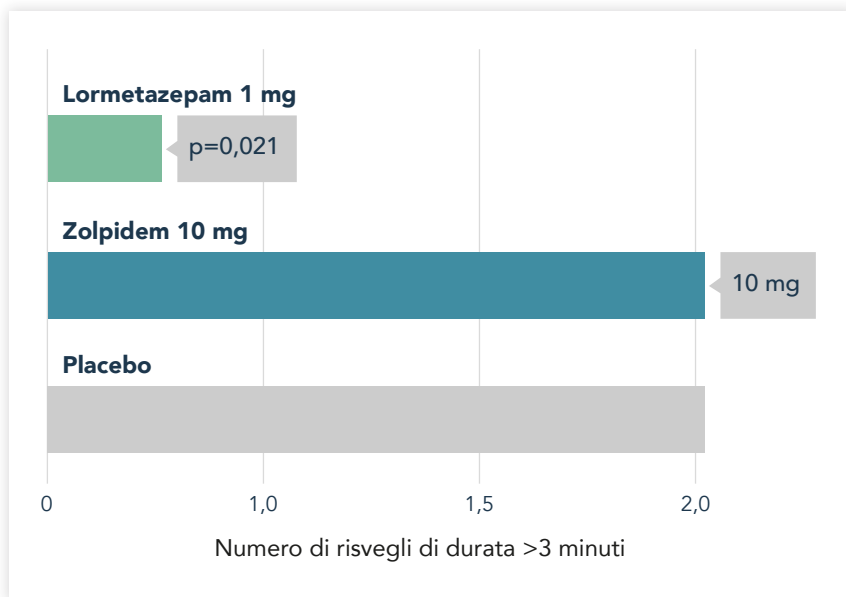
l'azione inibente sulla fase REM<sup>43</sup>. La gestione farmacologica dell'ansia e dell'insonnia, nella pratica clinica quotidiana, consiste essenzialmente nell'uso delle BDZ. Si tratta di farmaci efficaci, che funzionano "al bisogno", senza cioè alcuna latenza tra la somministrazione e l'insorgenza dell'effetto terapeutico. La migliore conoscenza di questi farmaci consente un uso più razionale, massimizzando i benefici e riducendo i rischi, soprattutto a lungo termine.

## PROFILO CLINICO LORMETAZEPAM

Il lormetazepam è un derivato benzodiazepinico ad attività ipnoinducente. Sviluppato circa quarant'anni fa, trova ancora oggi largo impiego nella pratica clinica, in particolare nei disturbi del sonno<sup>1</sup>. È disponibile in Italia in soluzione orale allo 0,25% ed in compresse da 1 e 2 mg. La formula chimica è: (RS)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-diidro-3-idrossi-1-metil-2H-1,4 benzodiazepin-2-one (figura 12). La molecola contiene un carbonio asimmetrico in posizione 3: questo rende il lormetazepam un composto racemico con 2 isomeri ottici<sup>43</sup>.

## ASSORBIMENTO E DISTRIBUZIONE

Il lormetazepam è un composto altamente lipofilo e viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. Il picco



**Fig.13** Numero di risvegli maggiori di 3 minuti per i tre gruppi confrontati. (Modificato da Bosio A. 2003)

plasmatico viene raggiunto dopo circa 2 ore dalla somministrazione orale e già dopo 30 minuti le concentrazioni raggiungono l'80% dei valori del picco<sup>44</sup>. La molecola si distribuisce rapidamente nell'organismo, con un'emivita di distribuzione 0,67 ore circa. Il legame alle proteine plasmatiche è di circa 85% mentre la biodisponibilità è intorno all'80%<sup>45</sup>. La principale via di eliminazione del lormetazepam (86% ca.) è la glucuro-coniugazione epatica, seguita da escrezione renale dei metaboliti. Una percentuale minore (6% ca.) viene demetilata ed escreta anch'essa con le urine. Minime percentuali infine vengono escrete con la bile e nelle feci (rispettivamente lo 0,25-2% ed il 3%). L'emivita di eliminazione varia dalle 10 alle 12 ore; è quindi classificabile come una benzodiazepina ad emivita intermedia<sup>45</sup>. Queste caratteristiche cinetiche rendono possibile un accumulo solo modesto dopo somministrazione orale ripetuta in dose unica giornaliera, come nel caso della terapia ipnotica<sup>1</sup>. Inoltre, non sono evidenziate differenze significative tra i 2 sessi. Nei pazienti anziani viene riportata una modesta riduzione della velocità di glucuro-coniugazione epatica correlata all'età, con una corrispondente tendenza all'allungamento

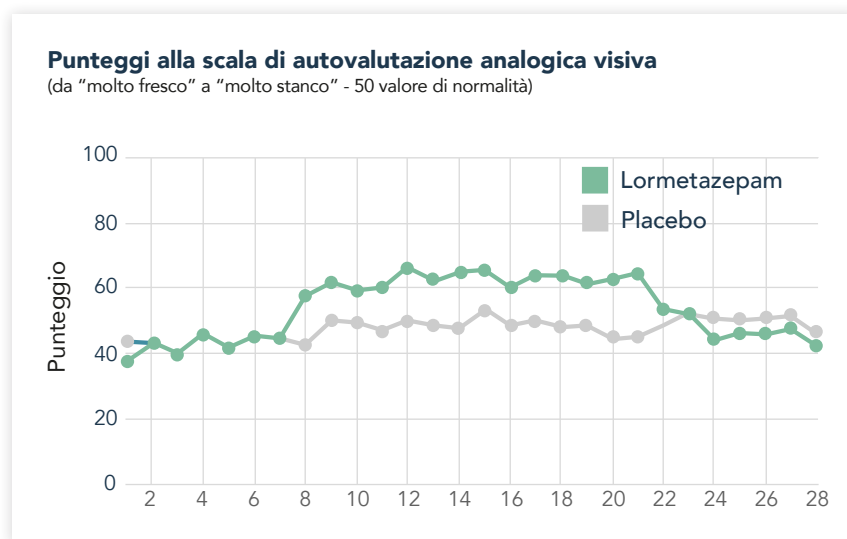
del tempo di emivita di eliminazione. Questo dato suggerisce di esercitare cautela nell'impiego del farmaco nei soggetti anziani, nei quali l'accumulo in corso di terapia ipnotica cronica può essere maggiore che nei giovani e negli adulti, per tale motivo è comune pratica clinica ridurre i dosaggi in tali pazienti<sup>45</sup>.

### LORMETAZEPAM NELL'INSONNIA

Il lormetazepam è una benzodiazepina ad azione ipnotica<sup>1</sup>. Un'ampia letteratura ha mostrato e dimostrato, l'efficacia del lormetazepam nella pratica clinica come ipnoinduttore grazie alla grande efficacia nel trattamento dell'insonnia associata alla bassa incidenza di effetti collaterali ed ai limitati effetti residui diurni<sup>1,2</sup>. A sostegno di ciò molti sono gli studi di confronto con placebo ma soprattutto studi comparativi che confrontano il lormetazepam con altri farmaci ipnoinduttori: diazepam, temazepam, flurazepam, flunitrazepam, camazepam, nitrazepam, zopiclone e zolpidem<sup>1</sup>. A basse dosi il lormetazepam si comporta prevalentemente come ansiolitico, a dosaggio elevato come ipnoinduttore. L'attività sedativa-ipnotica del lormetazepam è 5 volte maggiore di quella

del lorazepam<sup>46</sup>; 10 volte maggiore di quella del diazepam e del flurazepam<sup>47</sup>. Lormetazepam si caratterizza per la sua efficacia nel ridurre significativamente il numero dei risvegli notturni, in confronto a zolpidem e placebo, anche in condizioni di rumorosità, chiaro segno di stabilità del sonno indotto (**figura 13**)<sup>48</sup>. Sono stati confrontati con il placebo gli effetti sul sonno di due tra i più utilizzati ipnotici, lormetazepam e zolpidem, durante il rumore ambientale indotto sperimentalmente. In uno studio crossover in doppio cieco, 12 volontari normali sono stati sottoposti a rumore del traffico preregistrato con un livello di rumore medio di 52 dB (A) e picchi a 77 dB (A) ininterrottamente per 8 ore a letto. Entrambi gli ipnotici aumentano il tempo di sonno totale, prevalentemente nella fase 2 del sonno. Solo con lormetazepam è stata riscontrata una riduzione significativa del numero di transizioni, eccitazioni e risvegli della fase del sonno superiori a 3 minuti<sup>49</sup>. Il dato nella **figura 13** è ricavato da uno studio su 12 volontari sani sottoposti a un rumore ambientale di 52 dB durante il sonno. Lormetazepam somministrato per via orale ha dimostrato di essere efficace in diverse popolazioni di pazienti con disturbi del sonno, compresi i pazienti di medicina generale e pazienti anziani<sup>50-53</sup>. Su un elettroencefalogramma, con lormetazepam è stata riscontrata una rapida insorgenza del sonno e una diminuzione del numero di risvegli durante la notte<sup>52</sup>. La validità dell'effetto ipnotico indotto da lormetazepam è stata valutata anche in termini di sensazione soggettiva manifestata dal paziente. Uno studio controllato condotto per 2 settimane verso placebo ha evidenziato una sensazione di "freschezza" al risveglio sovrapponibile al placebo (**figura 14**)<sup>50</sup>.

L'architettura del sonno cambia con l'età, sia in termini di efficienza che di durata totale del sonno. Nel trattamento dell'insonnia primaria, il lormetazepam, somministrato alla dose di 0,5 mg per due settimane (studio clinico in aperto), a pazienti anziani già in terapia con SHT (*Sleep Hygiene Training*) è risultato più efficace rispetto al solo



**Fig.14** Confronto tra Placebo e Lormetazepam in termini di "freschezza" al risveglio, misurata secondo una scala di autovalutazione eseguita dai pazienti. (Modificato da Bosio A. 2003)

approccio comportamentale. La durata media del sonno è aumentata di 150 minuti per notte nel gruppo trattato con il farmaco e la terapia cognitivo-comportamentale, mentre è diminuita di 30 minuti nel gruppo di confronto. La qualità del sonno, in termini di "sonno profondo" e sensazione di riposo al risveglio è passata da un punteggio di 3 al basale (solo terapia comportamentale) ad un punteggio di 8 al termine dello studio, secondo una scala di riferimento di 10 punti. Anche la latenza del sonno è diminuita in modo significativo nel gruppo lormetazepam + SHT: dopo 2 settimane, in media i pazienti si svegliavano meno di una volta a notte. Al contrario, nel solo gruppo SHT, il punteggio ESS medio è peggiorato significativamente rispetto al basale e il punteggio ESS medio è rimasto relativamente costante. Nella settimana successiva al trattamento farmacologico non è stata segnalata insonnia da rimbalzo nel gruppo lormetazepam. I segni vitali non sono cambiati rispetto al basale e non sono stati segnalati eventi avversi per entrambi i gruppi. La conclusione degli Autori è che la gestione dell'insonnia negli anziani sembra avere un esito migliore quando la farmacoterapia è combinata con SHT piuttosto che con SHT da solo. Il precedente miglioramento

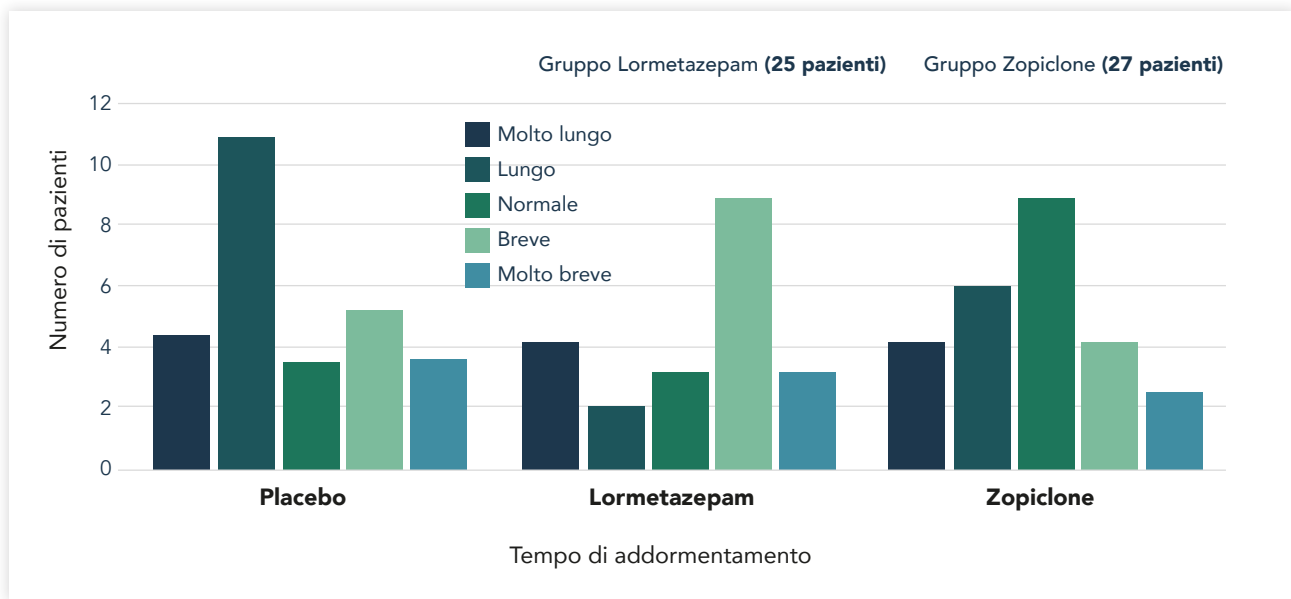
della qualità del sonno con lormetazepam quando usato in combinazione con un programma di allenamento del sonno può aiutare a mantenere l'aderenza al trattamento<sup>54</sup>.

In un studio clinico italiano su pochi pazienti, giovani adulti sono stati trattati con lormetazepam 1 mg/die per 3 giorni. La mattina successiva all'ultima somministrazione di farmaci, i soggetti hanno completato una batteria di 15 minuti di test neuropsicologici volti a valutare la memoria e l'attenzione, eseguito tempi di reazione visivi semplici e scelti e auto-valutato il proprio livello di sonnolenza utilizzando la scala della sonnolenza di Epworth. Non è stata osservata una riduzione della vigilanza diurna, né compromissione dell'esecuzione di attività psicomotoria e nemmeno impatto sulla guida simulata<sup>55</sup>.

Questi risultati hanno confermato le osservazioni di un altro studio italiano dove il lormetazepam non altera le prestazioni psicomotorie. Lo studio era randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, crossover in 18 volontari giovani adulti sani. Tutti i volontari hanno ricevuto dosi singole di lormetazepam 1 mg e placebo, con un intervallo di 1 settimana tra le dosi. Il farmaco non

ha modificato la *performance* psicomotoria, valutata in termini di tempo di reazione visuale (VSRT, *Virtual Simple Reaction Time* e VCRT, *Visual Choice Reaction Time*). Gli effetti collaterali osservati sono stati vertigini (2 pazienti) e sonnolenza (un solo paziente). I risultati confermano l'evidenza precedente che il lormetazepam è privo di effetti residui rispetto all'abilità psicomotoria<sup>56</sup>.

Lormetazepam si caratterizza per la rapidità d'azione che si traduce in un tempo di addormentamento più breve, che si differenzia non solo da quello ottenuto con placebo, ma anche da quello ottenuto con l'impiego di altri ipnoinduttori come zopiclone, come da **figura15**<sup>48</sup>. In pazienti affetti da depressione, il lormetazepam (0,03 mg/kg) è risultato efficace nel migliorare l'insonnia, indipendentemente dalla gravità della depressione e senza effetti su quest'ultima. L'orario di somministrazione della benzodiazepina è risultato influenzare l'ora di addormentamento e di risveglio al mattino successivo. Le benzodiazepine possono spostare la fase dei ritmi circadiani nelle specie di mammiferi, ma sono disponibili pochi dati sui loro effetti di risposta di fase nell'uomo e sui possibili collegamenti tra i tempi di somministrazione e l'efficacia ipnotica. Utilizzando un design "crossover" controllato con placebo, è stato valutato l'effetto ipnotico di lormetazepam 0,03 mg/kg e placebo in 38 pazienti ricoverati per un episodio depressivo maggiore. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi, ricevendo il trattamento rispettivamente alle 18:00, alle 20:00 o alle 22:00. Il sonno e i sintomi psichiatrici sono stati valutati con scale autosomministrate e un diario del sonno. I risultati dimostrano che il trattamento attivo ha migliorato significativamente l'insonnia indipendentemente dalla gravità della depressione, che è rimasta invariata. La tempistica del trattamento ha influenzato gli orari di addormentamento e risveglio al mattino. Il lormetazepam è stato somministrato alla sera, a tre orari differenti, 18:00, 20:00 e 22:00. L'assunzione del farmaco alle ore 18:00 non ha determinato variazioni né dell'o-



**Fig.15** Tempi di addormentamento con lormetazepam e zopiclone confrontati al placebo. (Modificato da Bosio A. 2003)

ra di addormentamento né di quella del risveglio. L'assunzione 2 ore più tardi, cioè alle ore 20:00, ha anticipato in maniera significativa il sonno senza modificare l'ora del risveglio. L'assunzione di lormetazepam in tarda sera, ore 22:00, non ha avuto effetti sul tempo di latenza dell'addormentamento, ma ha ritardato in modo evidente l'ora del risveglio.

I risultati suggeriscono che gli effetti del lormetazepam sul sonno soggettivo dei pazienti affetti da un episodio depressivo maggiore dipendono dai tempi di somministrazione e che il miglioramento del sonno soggettivo è correlato all'avanzamento dell'insorgenza del sonno e non al ritardo del risveglio mattutino<sup>57</sup>.

Il lormetazepam è impiegato in terapia per migliorare la qualità e la quantità del sonno in pazienti con disturbi del sonno. Le benzodiazepine ipnoinducenti, come il lormetazepam, riducono il tempo di addormentamento e i risvegli notturni ed aumentano le ore di sonno senza effetti di sedazioni importanti al risveglio.

In uno studio clinico in doppio cieco controllato con placebo, sono stati studiati gli effetti sull'umore e sul sonno di due ipnotici benzodiazepinici (lormetazepam e flunitrazepam) in pazienti con

depressione maggiore trattati anche con maprotilina o nortriptilina. Dopo 4 settimane di trattamento combinato, il lormetazepam ha comportato una riduzione statisticamente significativa del punteggio della depressione di Hamilton rispetto al placebo, mentre vi è stata una tendenza non significativa a favore del lormetazepam rispetto al flunitrazepam<sup>58</sup>.

Rispetto agli EEG del sonno, il lormetazepam ha determinato una soppressione significativamente maggiore del sonno REM. Le differenze in tal senso tra lormetazepam e flunitrazepam possono essere parzialmente attribuite all'emivita più breve di lormetazepam<sup>59</sup>.

In ogni caso è sconsigliato utilizzare il farmaco durante l'allattamento. Prove limitate da parte di madri che allattano indicano che il lormetazepam non provoca effetti avversi nei lattanti con i normali dosaggi materni. In uno studio sono state reclutate donne che a partire da 2 e 3 giorni dopo il parto hanno assunto 2 mg di lormetazepam al giorno alle ore 20:00 per 10 giorni. Sono stati prelevati campioni di latte appena prima della dose e 12 ore dopo. I livelli di lormetazepam nel latte erano per lo più non rilevabili (<0,2 mcg/L). Gli Autori hanno stimato che un bambino allattato

al seno avrebbe ricevuto circa 300 ng al giorno di lormetazepam più il suo metabolita glucuronide. Tale importo equivale a circa lo 0,35% della dose materna<sup>45</sup>. Uno studio giapponese ha valutato le diverse affinità di diverse BDZ nel legame col recettore GABA. Lormetazepam è stato confrontato con flunitrazepam, zopiclone, brotizolam e triazolam.

Il lormetazepam si lega con una maggiore affinità al recettore degli omega 1 (Ki=10 nM) rispetto al recettore degli omega 2 (Ki=29 nM). Pertanto, grazie alla sua azione agonista selettiva e potente sui recettori omega 1 centrali si pensa essere un potente ipnotico con effetti atassici più deboli rispetto ad altre benzodiazepine ad effetto ipnotico<sup>60</sup>. L'efficacia e la sicurezza di lormetazepam (LMZ) e placebo sono state confrontate in 30 pazienti con difficoltà del sonno trattati da Medici di Medicina Generale in uno studio in doppio cieco. Durante le tre settimane dello studio, ogni paziente ha ricevuto placebo durante la prima o l'ultima settimana e 1 mg/notte di LMZ durante le altre due settimane. Ventitré dei 30 pazienti hanno completato lo studio di tre settimane. Sia la quantità sia la qualità del sonno erano significativamente migliori durante le settimane in cui ai pazienti veniva somministrato LMZ rispetto alla

settimana in cui avevano utilizzato il placebo. Le reazioni avverse sono risultate confrontabili tra i periodi di trattamento con LMZ e placebo e sono state generalmente lievi. I segni vitali e i valori di laboratorio erano invariati durante entrambi i periodi di trattamento. Si è quindi concluso che LMZ è un ipnotico sicuro ed efficace per l'uso nella medicina generale<sup>51</sup>. Tale evidenza è stata ulteriormente confermata dello stesso setting assistenziale. Sono stati arruolati 62 pazienti cronicamente disturbati dal sonno. I primi 7 giorni sono serviti come settimana di controllo per il placebo, i 14 giorni successivi hanno somministrato lormetazepam o placebo in uno studio randomizzato in doppio cieco. Durante l'ultima settimana è stato somministrato di nuovo placebo per misurare gli effetti di rimbalzo. È stato riscontrato che il lormetazepam è un efficace ipnotico che non provoca postumi "simil-sbornia" la mattina successiva. In questo studio non è stato possibile misurare effetti di rimbalzo<sup>61</sup>. In uno studio aperto e multicentrico, il lormetazepam è stato somministrato ogni notte (1-2 mg p.o.) per un periodo di 7 notti a 665 pazienti ambulatoriali con vari tipi di disturbi del sonno.

I pazienti hanno valutato l'efficacia e l'accettabilità del lormetazepam con l'aiuto di un diario e una serie di scale analogiche visive. I risultati hanno mostrato che circa il 75% dei pazienti ha riportato un miglioramento significativo del proprio schema del sonno. Il tempo di insorgenza del sonno e il numero di risvegli notturni sono stati ridotti e i pazienti hanno riferito che al risveglio al mattino erano più "rinfrescati" e con una miglior coordinazione. Gli effetti sono stati significativi dopo la prima notte e ci sono stati ulteriori miglioramenti significativi entro la settima notte sul farmaco. Nei pazienti che avevano avuto precedenti esperienze con altri ipnotici, il doppio ha preferito il lormetazepam al temazepam e il triplo rispetto al lormetazepam e rispetto al nitrazepam.

Nove pazienti si sono ritirati dallo studio per mancanza di efficacia e solo quindici pazienti si sono ritirati in seguito al verificarsi di effetti collaterali, principal-

mente sonnolenza e vertigini.

Si è concluso che il lormetazepam è un ipnotico efficace e altamente accettabile nei pazienti con disturbi del sonno<sup>62</sup>.

## **CRITICITÀ E CONTROVERSIE NELL'USO DELLE BENZODIAZEPINE**

### **TOLLERANZA E DIPENDENZA**

Uno dei problemi principali legati all'utilizzo di una BDZ è rappresentato dal rischio di dipendenza dal farmaco: è per questo che sono consigliate terapie a breve termine<sup>63</sup>. La tolleranza è un fenomeno complesso, definito come il venir meno dell'effetto di un farmaco nel tempo o come il bisogno di aumentare il dosaggio per mantenere l'effetto stesso. Essa può essere attribuita alla farmacocinetica, con alterazioni del metabolismo del farmaco o della sua biodisponibilità, oppure alla farmacodinamica, con una diminuzione della sensibilità del complesso recettore-effettore. Il primo tipo di tolleranza che si verifica con le BDZ è quello farmacocinetico, dovuto alla stimolazione degli enzimi che le metabolizzano, per induzione della sintesi o per un meccanismo a retroazione negativa. La tolleranza farmacodinamica costituisce la base biologica della tolleranza funzionale e psico-comportamentale<sup>64</sup>.

È noto che la tolleranza agli effetti sedativi delle BDZ si sviluppa rapidamente e selettivamente, tanto da definirne la tolleranza acuta. Alcuni studi evidenziano sviluppo di tolleranza a particolari effetti sul SNC entro le 24 ore dall'inizio del trattamento con BDZ. Infatti, si è dimostrato, a livello recettoriale nell'animale, una differenza tra effetto della prima dose rispetto alla seconda. La tolleranza clinica ha fortunatamente tempi più lunghi<sup>65</sup>. La dipendenza farmacologica si può manifestare abbastanza rapidamente, già dopo 2-3 settimane di trattamento, soprattutto nel caso in cui siano somministrate elevate dosi di farmaco giornalmente<sup>4</sup>. Nel caso in cui siano somministrate dosi terapeutiche, pos-

sono passare anche alcuni mesi prima che si instauri dipendenza e questo evento è relativamente raro quando si prescrivano BDZ a dosaggi non troppo vicini alle dosi massime prescrivibili e per periodi di tempo limitati. Tanto più lunga è la durata del trattamento e più alta è la dose, tanto maggiori sono le probabilità che questo accada. Nella maggior parte dei pazienti, tuttavia, non si verifica dipendenza. Si calcola infatti che solo dal 10 al 30% dei soggetti trattati con BDZ per lungo periodo possano sviluppare dipendenza dal farmaco<sup>66</sup>. Poco si sa della tolleranza che si instaura con l'uso a lungo termine di BDZ (assunzione cronica): anche se alcuni pazienti sembrano diventare rapidamente tolleranti agli effetti ansiolitici e non riducono le dosi quando lo stress e il disagio appaiono superati, è probabile che questo fenomeno sia più tipico dei trattamenti cronici con BDZ<sup>67</sup>. È stato inoltre osservato che la tolleranza cronica è favorita dalla lunghezza del trattamento e che esiste "cross-tolleranza" tra BDZ e farmaci della stessa classe, come barbiturici ed alcool.

Un utilizzo prolungato può essere giustificato solo se viene garantita una continua valutazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento per il paziente. Sebbene auspicabile, questa condizione spesso non si realizza e molti pazienti fanno un uso prolungato del farmaco, senza alcun controllo<sup>63</sup>. È stato documentato l'abuso di benzodiazepine. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso soprattutto è maggiore in pazienti con una storia di abuso di stupefacenti o alcool. L'assunzione concomitante con alcool non è raccomandata in quanto le BZD causano un effetto additivo quando il medicinale viene assunto con alcool o con altri farmaci che deprimono il SNC. Si deve porre attenzione in particolare nei pazienti anziani che assumono farmaci che deprimono la funzione respiratoria, come gli oppioidi (analgesici, antitussivi, trattamenti sostitutivi) in particolare nei pazienti anziani<sup>68</sup>. In alcune situazioni è necessario prolungare il periodo di trattamento, così come ci sono studi che hanno dimostrato che nel



50% dei casi la sospensione delle BDZ può avvenire senza difficoltà. Un utilizzo prolungato può essere giustificato solo se viene garantita una continua valutazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento per il paziente<sup>42,69</sup>. Sebbene auspicabile, questa condizione spesso non si realizza e molti pazienti fanno un uso prolungato del farmaco, senza alcun controllo. In particolare, l'auto-medicazione è una pratica diffusa tra gli insonni cronici che scelgono dosi e orari di somministrazione senza consultarsi con il proprio medico<sup>70</sup>. La sospensione del farmaco deve essere graduale e più il farmaco è stato assunto a lungo più questo scalaggio del farmaco deve essere lento. Vi sono ampie segnalazioni di possibili effetti legati all'astinenza, effetti che però possono essere lievi o comunque mitigati col giusto supporto psicologico e medico<sup>16,71</sup>. Nei casi più gravi di dipendenza può essere valutato l'utilizzo del flumazenil. Questo è universalmente considerato un antagonista delle BDZ e somministrato in bolo nel trattamento dell'overdose da BDZ. Risultati sperimentali hanno dimostrato che il flumazenil agisce come agonista parziale delle BDZ, provocando: attenuazione dei sintomi e segni di astinenza; normalizzazione e *up-regulation* dei recettori delle BDZ; ripristino della struttura allosterica del recettore GABA-A e l'inibizione del disaccoppiamento (*uncoupling*) recettoriale indotto dalle BDZ. L'utilizzo clinico di questo antagonista parziale del recettore delle BDZ porta infine a inversione della tolleranza e a riduzione del *craving* con limitati tassi di ricaduta<sup>72</sup>. In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in caso affermativo, non deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente. Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa,

da incrementare avendo cura di non superare la dose massima, ed essere il più breve possibile<sup>73</sup>. In conclusione, la tolleranza ai diversi effetti delle benzodiazepine si sviluppa con l'uso cronico. La dose iniziale del farmaco riduce gradatamente e progressivamente il suo effetto: ne è richiesta una dose sempre più elevata per ottenere l'efficacia iniziale. Questo va sempre tenuto a mente al momento di un'eventuale prescrizione, per evitare i fenomeni appena descritti. 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. 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. Una volta che si è sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione improvvisa del trattamento può essere accompagnata da sintomi da astinenza. Questi possono consistere in ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, mal di testa e dolore muscolare<sup>68</sup>.

In casi gravi possono comparire i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, allucinazioni, parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, iperacusia e crisi epilettiche. Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di uso di benzodiazepine con breve durata di azione, possono diventare manifesti sintomi da astinenza tra l'intervallo di una dose e l'altra specialmente a dosi elevate<sup>68,71</sup>.

Una lista indicativa, ma non esaustiva, delle possibili interazioni includono questi farmaci: antidepressivi, antistaminici, disulfiram, cimetidina, eritromicina, anticonvulsivanti, anticoagulanti, antidiabetici orali e cisapride. Inoltre,

andrà posta attenzione all'assunzione di alcool<sup>6</sup>. Un aspetto controverso nel trattamento dell'insonnia è quello relativo al loro impiego nei pazienti anziani. Vi è il rischio di favorire un peggioramento cognitivo in caso di trattamento protratto. Soprattutto con benzodiazepine ad emivita lunga. Alcuni dati della letteratura arrivano a suggerire come un uso di benzodiazepine rappresenti un fattore di rischio nel paziente anziano per lo sviluppo di demenza<sup>74</sup>.

### CONCLUSIONI

L'insonnia e l'ansia sono due patologie con cui il Medico di Medicina Generale deve confrontarsi spesso. Frequentemente sono l'indizio di patologie gravi come la depressione ma che comunque necessitano di un controllo sintomatologico. Sebbene un trattamento non farmacologico sia sempre da preferire, frequentemente, per diversi motivi, si impostano terapie farmacologiche.

Lormetazepam sembra possedere le caratteristiche di un farmaco ipnotico di scelta in molte condizioni cliniche associate all'insonnia. Ha un rapido assorbimento dopo somministrazione orale, è notevolmente lipofilo, con una durata d'azione ideale per un ipnotico. La selettività recettoriale e i limitati effetti collaterali completano il profilo.

Etizolam, ad azione medio-breve, rapidamente assorbito dall'intestino con scarsa compromissione della vigilanza ma potente azione ansiolitica, continua a giocare un ruolo centrale nel trattamento dell'ansia.

Queste due molecole, se utilizzate valutando i rischi, soprattutto legati all'aspetto della tolleranza, sono un valido presidio terapeutico per ansia e insonnia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lormetazepam: il punto nella pratica clinica. Azzurra Specca. 2004
2. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann.
3. Giovanni Bigio. Le Benzodiazepine: dalle molecole alla pratica clinica. Springer. 2000.
4. Bossini L. Borghini E. Fagiolini A. Clinical uses of benzodiazepines. Focus on: benzodiazepines and anxiety disorders. *Journal of Psychopathology*. 2013; 19:272-286.
5. Trevor A.J. Katzung B.G. Farmacologia generale e clinica.
6. Treatment of the alcohol withdrawal syndrome. In: Manual of psychiatric therapeutics. Schader RI (ed), Little Brown, Boston, pp. 211-235. Hollister LE (1981).
7. Weinbroum A. Rudick V. Sorkine P. et al. Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study in 110 patients. *Crit Care Med*. 1996;24(2):199-206.
8. Broscheit J. Kranke P. The preoperative medication: background and specific indications for the selection of the drugs. *Anesthesiol Intensivmed*, vol. 43, no 2, February 2008, pp. 134-43.
9. Kash T. Jenkins A. Kelley J. et al. Coupling of agonist binding to channel gating in the GABAA receptor. *Nature* 421, 272-275; 2003.
10. Schmitt U. Lüddens H. Hiemke C. Anxiolytic-like effects of acute and chronic GABA transporter inhibition in rats. *J Neural Transm* 109, 871-880; 2002.
11. Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol*. 2003;70(2):83-244
12. Grifa A. Totaro A. Rommens JM. et al. GABA (gamma-amino-butyric acid) neurotransmission: identification and fine mapping of the human GABAB receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;250(2):240-245. doi:10.1006/bbrc.1998.9296.
13. Clayton T. Chen JL. Ernst M. et al. An updated unified pharmacophore model of the benzodiazepine binding site on gamma-aminobutyric acid(a) receptors: Correlation with comparative models. 2007.
14. Aguglia E. Minutolo G. Cannavò D. Current clinical drug on benzodiazepine. *Journal of Psychopathology*. 2012; 18:177-82.
15. Zorumsky CE. Isemberg KE. Molecular determinants in GABA receptor subtypes. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 47: 29-40.26; 1991.
16. Ashton H. Benzodiazepine abuse, drugs and dependence. Routledge-London-New York: Harwood Academic Publishers 2002, pp. 197-212.
17. Rudolph U. Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10:685-97.
18. Torta R. Caldera P. Che cosa è l'ansia: basi biologiche e correlazioni cliniche. 2008.
19. Yerkes RM. Dodson JD. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit formation. *J Comp Neurol Psychol* 1908; 18:459-82.
20. Arlington: American Psychiatric Publishing. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders American Psychiatric Association.
21. Kessler RC. Chiu WT. Demler O. Jin R. Koretz D. Merikangas KR. et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:617-27.
22. Disturbi psichiatrici dei pazienti con malattie endocrine. *Rivista di Psichiatria*. 2008.
23. El Galabavy *Clinical Psychology Review* Volume 33, Issue 8, December 2013, Pages 1096-1105.
24. Yusuf S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52
25. Nielsen S. McAuley A. Etizolam: A rapid review on pharmacology, non-medical use and harms *Drug Alcohol Rev*. 2020;10.1111/dar.13052.
26. Barbui C. La gestione dell'insonnia nella medicina di base. *Informazioni sui Farmaci* 1998; 22: 91-97.
27. Tahara T. Araki K. Shiroki M. Matsuo H. Munakata T. Syntheses and structure-activity relationships of 6-aryl-4H-s-triazolo[3,4-c]thieno[2,3-e][1,4]diazepines. *Arzneimittelforschung* 1978; 28:1153-8.
28. Setoguchi M. Takahara S. Nakajima A. et al Effects of etizolam on the metabolism of biogenic amines in brain. *Arzneim.-Forsch./Drug Res* 28 : 1165-1169, 1978
29. Bertolino A. Mastucci E. Porro V. et al. Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder: a controlled clinical trial. *J Int Med Res*. 1989;17(5):455-460.
30. Sanna E. et al. Molecular and Neurochemical Evaluation of the Effects of Etizolam on GABAA Receptors under Normal and Stress Conditions *Arzneimittelforschung* 1999; 49(2): 88-95.

31. Casacchia M. Bolino F. Ecari U. Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind study versus placebo. *Curr Med Res Opin.* 1990;12(4):215–223.
32. Fukasawa T. Yasui-Furukori N. Suzuki A. Inoue Y. Tateishi T. Otani K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of etizolam are influenced by polymorphic CYP2C19 activity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 61:791-795.
33. Pariante F. Caddeo S. Ecari U. Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder associated with depressive symptoms. *Curr Med Res Opin.* 1989;11(9):543-549.
34. Nakamura J. Mukasa H. Effects of thienodiazepine derivatives, etizolam and clotiazepam on the appearance of Fm theta. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology.* 46 (4): 927–31; December 1992.
35. De Candia MP. Di Sciascio G. Durbano F. Mencacci C. Rubiera M. Aguglia E. et al. Effects of treatment with etizolam 0.5 mg BID on cognitive performance: a 3-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-treatment, three-period, noninferiority crossover study in patients with anxiety disorder. *Clinical Therapeutics.* 31 (12): 2851-9; December 2009.
36. Sanna E. Busonero F. Talani G. et al. Low tolerance and dependence liabilities of etizolam: molecular, functional, and pharmacological correlates. *Eur J Pharmacol.* 2005;519(1-2):31-42.
37. Tarantino G. Morelli L. Falce MT. Schipani G. Liguori C. Recente esperienza nel trattamento a breve termine della sindrome da colon irritabile con etizolam [Recent experience in the short-term etizolam treatment of irritable colon syndrome]. *Clin Ter.* 1992;141(9):205-210.
38. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA.
39. Fortier-Brochu E. Morin CM. Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates. *Sleep.* 2014;37(11):1787-1798.
40. Sulli G. Manoogian ENC. Taub PR. Panda S. Trends in Pharmacological Sciences. September 2018, Vol. 39, No. 9.
41. Cappuccio FP. Miller MA. Sleep and Cardio-Metabolic Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(11):110. Published 2017 Sept 19.
42. Brownlow JA. Miller KE. Gehrman PR. Insomnia and Cognitive Performance. *Sleep Med Clin.* 2020;15(1):71-76
43. Manconi M. Ferri R. Miano S. et al. Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(6):875-881.
44. Luscombe DK. Lormetazepam-plasma concentrations in volunteers following sublingual and oral dosing. *Psychopharmacology Suppl.* 1984; 1:99-104.
45. Humpel M. Stoppelli I. Milia S. Rainer E. Pharmacokinetics and biotransformation of the new benzodiazepine, lormetazepam, in man. III. Repeated administration and transfer to neonates via breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982; 21:421-5.
46. de Leo D. Ceccarelli G. Antianxiety properties of lormetazepam. A double-blind crossover trial versus diazepam. *J Int Med Res.* 1986;14(6):311-315.
47. Ott H. Are electroencephalographic and psychomotor measures sensitive in detecting residual sequelae of benzodiazepine hypnotics? *Psychopharmacology Suppl.* 1984; 1:133-151.
48. Bosio A. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. Aprile 2003.
49. Cluydts R. De Roeck J. Cosyns P. Lacante P. Antagonizing the effects of experimentally induced sleep disturbance in healthy volunteers by lormetazepam and zolpidem. *J Clin Psychopharmacol.* 1995;15(2):132-137.
50. Pöldinger W. Sastre-y-Hernández M. Fichte K. Study with lormetazepam as a hypnotic in general practice. *Neuropsychobiology.* 1983;9(2-3):135-138
51. Moja EA. Scamonatti L. Maxia D. Camera A. Gherardi S. Double-blind evaluation of the safety and hypnotic efficacy of lormetazepam in general practice. *Clin Ther.* 1983.
52. Jovanović UJ. Ott H. Heidrich H. Stephan K. Schratzer M. Age-specific doses of lormetazepam as a night sedative in cases of chronic sleep disturbance. *Waking Sleeping.* 1980.
53. Hentschel HD. Sastre y Hernández M. Fichte K. Lormetazepam bei der Behandlung von Schlafstörungen in der internistischen Praxis. Doppelblindprüfung an 100 Patienten [Lormetazepam in the treatment of sleep disorders in a medical practice; double-blind test on 100 patients (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1981;106(22):711-714.
54. De Vanna M. Rubiera M. Onor ML. Aguglia E. Role of lormetazepam in the treatment of insomnia in the elderly. *Clin Drug Investig.* 2007;27(5):325-332.
55. Fabbrini M. Frittelli C. Bonanni E. Maestri M. Manca ML. Iudice A. Psychomotor performance in healthy young adult volunteers receiving lormetazepam and placebo: a single-dose, randomized, double-blind, crossover trial. *Clin Ther.* 2005;27(1):78-83.
56. Iudice A. Bonanni E. Maestri M. et al. Lormetazepam effects on daytime vigilance, psychomotor performance and simulated driving in young adult healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40(7):304-309.
57. Benedetti F. Pontiggia A. Bernasconi A. Colombo C. Florita M. Smeraldi E. Lormetazepam in depressive insomnia: new evidence of phase-response effects of benzodiazepines. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004;19(5):311-317.

58. Nolen WA. Haffmans PM. Bouvy PF. Duivenvoorden HJ. Hypnotics as concurrent medication in depression. A placebo-controlled, double-blind comparison of flunitrazepam and lormetazepam in patients with major depression, treated with a (tri)cyclic antidepressant. *J Affect Disord.* 1993;28(3):179-188.
59. Timsit-Berthier M. de Thier D. Machowsky R. Mantanus H. Rousseau JC. Sleep and wake after benzodiazepine hypnotics: a 20-hour EEG comparison of lormetazepam and flunitrazepam. *Curr Med Res Opin.* 1985;9(8):552-559.
60. Ozawa M. Nakada Y. Sugimachi K. Akai T. Yamaguchi M. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 1991;98(5):399-408. doi:10.1254/fpj.98.5\_399.
61. Heidrich H. Ott H. Beach RC. Lormetazepam-a benzodiazepine derivative without hangover effect? A double-blind study with chronic insomniacs in a general practice setting. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1981;19(1):11-17.
62. Hill RC. Harry TV. Lormetazepam (Loramet): a multicentre assessment of its efficacy and acceptability as a hypnotic in out-patients with sleep disturbances. *J Int Med Res.* 1983;11(6):325-332.
63. Scaglione F. Managing insomnia in the elderly patient: from pharmacology to subthreshold depression. *Riv Psichiatr.* 2018; 53(1): 5-17.
64. Nestler EJ. Cellular basis of memory for addiction, in *Dialogues Clin. Neurosci.* vol. 15, n. 4, December 2013, pp. 431-443.
65. Singh AN. Time course for development of benzodiazepine tolerance and physical dependence. *Neurosci Biobehav Rev.* 1985 Spring; 9(1):123-31.
66. Dependence on benzodiazepines. *J Clin Psychiatry.* 44: 12 1-127.10. Langer SZ, Arbilla 5 (1988)
67. Rosemberg HC. Chiu TH. Time course for development of benzodiazepine tolerance and physical dependence. *Neurosci Biobehav Rev.* 1985; 9:123-31.
68. Minias®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
69. Tyrer P. Withdrawal from hypnotic drugs. *BMJ* 1993; 305:706-8.
70. Terzano MG. Parrino L. Cirignotta F. et al. Studio Morfeo: insomnia in primary care, a survey conducted on the Italian population. *Sleep Med.* 2004; 5:67-75.
71. Ashton H. Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use. *Psychiatric Annals.* 1995; 25:158-65.
72. Lugoboni F. Faccini M. Quaglio G. Casari R. Albiero A. Pajusco B. Agonist substitution for high-dose benzodiazepine-dependent patients: let us not forget the importance of flumazenil. *Addiction.* 2011;106(4):853.
73. Veronese A. Garatti M. Cipriani A. et al. Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low-dose, long term drug taking and low rates of treatment discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63:867-73.
74. Billioti de Gage. Begaud B & Bazin F. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population-based study. *British Medical Journal.* 2012;345: e6231.
75. Nayak Etizolam: Use and safety profile in children and adolescent A I Ameen *J. Med Sci* 2016; 9(3): 206-209
76. Fava G., Rafanelli C., Savron G. L'ansia
77. Tully P.J. Harrison N.J. Cheung P. Cosh S. Anxiety and Cardiovascular Disease Risk: a Review. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(12):120. doi:10.1007/s11886-016-0800-3
78. Romagnoli S. Villa G. Fontanarosa L. et al. Sleep duration and architecture in non-intubated intensive care unit patients: an observational study [published online ahead of print, 2019 Dec 18]. *Sleep Med.* 2019;70:79-87. doi:10.1016/j.sleep.2019.11.1265

## BIBLIOGRAFIA DELLE FIGURE

- Altamura AC. et al. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Exp Op Drug Met Tox.* 9:423-440;2013.
- Bosio A. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. Aprile 2003.
- Bosio A. Terapia farmacologica dell'ansia situazionale. Focus sull'etizolam. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* Vol. 6 - No 2 (supp. 1) Marzo /Aprile 2002.
- Bossini L. Borghini E. Fagiolini A. Clinical uses of benzodiazepines. Focus on: benzodiazepines and anxiety disorders. *Journal of Psychopathology.* 2013; 19:272-286.
- Giovanni Bigio. *Le Benzodiazepine: dalle molecole alla pratica clinica.* Springer. 2000.
- Katzung & Trevor's *Pharmacology Examination and Board Review*, 9th Edition.
- Mandrioli R. Benzodiazepine Metabolism: An Analytical Perspective. *Current Drug Metabolism.* 2008, 9, 827-844.
- Pariente F. Caddeo S. Ecarri U. Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder associated with depressive symptoms. *Curr Med Res Opin.* 1989;11(9):543-549.
- *Psychopharmacology.* Sinauer Associates, Inc. 2013.
- Trevor A.J. Katzung B.G. *Farmacologia generale e clinica.*
- Yusuf S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.



**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** • MINIAS 1 mg compresse rivestite • MINIAS 2 mg compresse rivestite • MINIAS 2,5 mg/mL gocce orali, soluzione **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** • MINIAS 1 mg compresse rivestite - Ogni compressa rivestita contiene: Principio attivo: Lormetazepam 1 mg - Eccipiente con effetti noti: Lattosio - Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1 • MINIAS 2 mg compresse rivestite - Ogni compressa rivestita contiene: Principio attivo: Lormetazepam 2 mg - Eccipiente con effetti noti: Lattosio. Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1. • MINIAS 2,5 mg/mL gocce orali, soluzione - 100 ml di soluzione contengono: Principio attivo: Lormetazepam 250 mg - Eccipienti con effetti noti: Etanolo (alcol etilico), propilene glicole. - Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Compresse rivestite; gocce orali, soluzione. **4. INFORMAZIONI CLINICHE - 4.1. Indicazioni terapeutiche.** Trattamento a breve termine dell'insonnia. Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando l'insonnia è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio. **4.2. Posologia e modo di somministrazione.** Via di somministrazione. Uso orale. Posologia. 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. 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 caso affermativo, non deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente. Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa, da incrementare avendo cura di non superare la dose massima, ed essere il più breve possibile. In caso di trattamento superiore a due settimane la somministrazione di MINIAS non deve essere sospesa bruscamente, dato che i disturbi del sonno potrebbero temporaneamente ripresentarsi con intensità più elevata. Per tale ragione si raccomanda di concludere il trattamento mediante riduzione graduale delle dosi, agevolata anch'essa dalle forme farmaceutiche. La dose massima non deve essere superata. Salvo diversa prescrizione medica la dose singola nell'adulto è di 1-2 mg (1 mg equivale a 10 gocce). Nei pazienti anziani la dose singola è di 0,5 - 1 mg (vedere paragrafo 4.4). Nel trattamento di pazienti con funzione renale alterata si dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica da lieve a moderata o insufficienza epatica si deve considerare una riduzione della dose (Vedere paragrafo 4.4). **Informazioni aggiuntive per gruppi specifici di pazienti - Popolazione pediatrica.** Si sconsiglia la somministrazione di MINIAS per il trattamento dell'insonnia a pazienti di età inferiore a 18 anni senza una valutazione attenta della sua effettiva necessità (vedere paragrafo 4.4). La dose singola per i pazienti sotto i 18 anni dipende dalla loro età, dal peso e dalle condizioni generali del paziente. La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. La disponibilità di compresse divisibili e delle gocce rende agevole la posologia. Le compresse vanno assunte con un po' di liquido, senza masticarle, mezz'ora prima di coricarsi. Le gocce vanno diluite in un po' di liquido, mezz'ora prima di coricarsi. **4.3. Controindicazioni.** Ipersensibilità alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Miastenia grave. Grave insufficienza respiratoria (ad esempio grave malattia cronica polmonare ostruttiva) (vedere paragrafo 4.4). Sindrome da apnea notturna. Glaucoma ad angolo stretto. Grave insufficienza epatica. Intossicazione acuta da alcool, medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio). Controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6). **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Le benzodiazepine e gli agenti benzodiazepino-simili sono indicati soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio. *Tolleranza.* Dopo uso ripetuto per alcune settimane può svilupparsi una certa perdita di efficacia degli effetti ipnotici di Minias. *Dipendenza.* L'uso di MINIAS e di altre benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. E' stato documentato l'abuso di benzodiazepine. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di stupefacenti o alcool. Pertanto, Minias deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti con una storia di abuso di alcool o stupefacenti (vedere paragrafo 4.8). La possibilità di dipendenza è ridotta quando MINIAS è usato nella dose appropriata con un trattamento a breve termine. *Sintomi da sospensione.* Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnato da sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.8). Questi possono consistere in ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità cefalea, dolori muscolari. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni e crisi epilettiche. 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. Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di uso di benzodiazepine con una breve durata di azione, i sintomi da astinenza possano diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione, particolarmente nel caso di dosi elevate. Questo è improbabile che accada con MINIAS perché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore. Tuttavia, quando si passa a MINIAS dopo aver utilizzato benzodiazepine con una durata d'azione significativamente più lunga per un periodo di tempo prolungato e/o a dosi elevate, possono presentarsi sintomi da astinenza. *Insonnia ed ansia di rimbalzo.* All'interruzione del trattamento può presentarsi l'insonnia di rimbalzo, una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Questo può essere accompagnato da altre reazioni incluse: 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. Inoltre è importante che il paziente sia informato delle possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare la reazione ansiosa che l'eventuale comparsa di tali sintomi potrebbe scatenare quando MINIAS viene sospeso. E' stato riportato l'abuso di benzodiazepine. *Durata del trattamento.* La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2). Generalmente varia da alcuni giorni a due settimane fino ad un massimo di quattro settimane, inclusa la graduale riduzione della dose. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. In alcuni casi può essere necessaria l'estensione della terapia oltre il massimo periodo di trattamento; in questo caso, essa non può essere intrapresa senza rivalutazione della situazione clinica. Il paziente deve essere informato, quando inizia il trattamento, che esso è di durata limitata e si deve spiegare chiaramente che la dose può essere progressivamente diminuita. Per ulteriori informazioni riguardo i pazienti di età inferiore ai 18 anni vedere paragrafo 4.2. *Amnesia.* MINIAS può indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso nelle prime ore dopo l'ingestione del farmaco e quindi, per ridurre il rischio ci si dovrebbe accertare che il paziente possa avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8). *Reazioni psichiatriche e paradosse.* E' noto che con l'uso di benzodiazepine possono presentarsi reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, delusione, rabbia, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento non adeguato e altre alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. E' più probabile che queste reazioni compaiano nei bambini e negli anziani così come nei pazienti con sindrome cerebrale organica. Per il momento non si può escludere la possibilità che nei pazienti in stato acuto di psicosi endogene, specialmente stati depressivi gravi, i sintomi siano aggravati dall'uso di MINIAS. Pertanto, MINIAS non è raccomandato per il trattamento primario delle malattie psicotiche.

MINIAS non deve essere usato da solo per il trattamento dell'insonnia associata a depressione. 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). Durante l'uso di benzodiazepine, compreso MINIAS, può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. MINIAS deve essere usato con cautela nei pazienti con depressione. **Gruppi specifici di pazienti - Pazienti pediatrici.** Per l'insonnia, MINIAS non deve essere somministrato ai pazienti di età inferiore ai 18 anni senza una valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2). **Pazienti anziani.** L'uso di benzodiazepine, compreso MINIAS, 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 (vedere paragrafo 4.2). **Pazienti con atassia spinale e cerebellare.** Minias deve essere somministrato con cautela ai pazienti con atassia spinale e cerebellare. **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 i paragrafi 4.2 e 4.3). **Pazienti con insufficienza epatica.** I dati di farmacocinetica con dosi singole di Minias in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata sono limitati. Nei pazienti con insufficienza epatica è stata osservata un'elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non sono disponibili dati di farmacocinetica da studi clinici con somministrazione ripetuta di Minias in questa popolazione di pazienti. Si raccomanda di trattare con cautela i pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto MINIAS come tutte le benzodiazepine può precipitare l'encefalopatia epatica, dev'essere considerata, quindi, una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2). **Pazienti con grave insufficienza renale.** MINIAS 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 MINIAS (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici). **Rischio legato all'uso concomitante degli oppioidi e/o medicinali che deprimono il SNC:** l'uso concomitante di MINIAS ed oppioidi e/o medicinali che deprimono il SNC può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati come MINIAS con gli oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni alternative di trattamento. Se viene presa la decisione di prescrivere MINIAS in concomitanza con gli oppioidi e/o medicinali che deprimono il SNC, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali di dosaggio al paragrafo 4.2). I pazienti devono essere seguiti attentamente per individuare i segni ed i sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. A questo proposito, si raccomanda vivamente d'informare i pazienti e chi si occupa di loro (se del caso) in modo che siano a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5). **Eccipienti.** MINIAS compresse rivestite contiene: **Lattosio:** i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale; meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per dose massima giornaliera, cioè essenzialmente "senza sodio". MINIAS gocce orali contiene: piccole quantità di **etanolo (alcol)** inferiori a 100 mg per mL (1 mL corrisponde a 25 gocce). Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio, come le persone affette da patologie del fegato o epilessia; 712 mg di propilene glicole per mL; meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per mL (1 mL corrisponde a 25 gocce), cioè essenzialmente "senza sodio". **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** L'assunzione concomitante con alcool non è raccomandata. Le benzodiazepine causano un effetto additivo quando il medicinale viene assunto con alcool o con altri farmaci che deprimono il SNC. Si deve fare attenzione in particolare con i farmaci che deprimono la funzione respiratoria come gli oppioidi (analgesici, antitussivi, trattamenti sostitutivi) in particolare nei pazienti anziani. **Fare attenzione.** Gli analgesici narcotici possono causare un aumento dell'euforia che porta ad un aumento della dipendenza psichica. L'uso concomitante di clozapina e MINIAS può produrre sedazione marcata, salivazione eccessiva, atassia. La somministrazione di teofilline o aminofilline può ridurre gli effetti delle benzodiazepine. **Farmaci che deprimono il SNC.** L'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/tranquillanti/sedativi, alcuni antidepressivi, analgesici narcotici (come gli oppioidi), antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. **Oppioidi.** L'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati come Minias con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4). **Inibitori del citocromo P450.** Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente il citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione. Altre interazioni con i farmaci: Sono state osservate le seguenti interazioni di lormetazepam con: Glicosidi cardiaci: l'uso concomitante può aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci. Agenti betabloccanti: l'uso concomitante può aumentare gli effetti clinici del lormetazepam. E' stata riportata interazione delle benzodiazepine metabolizzate in maniera analoga al lormetazepam con altri farmaci: Metilxantine: l'uso concomitante può ridurre l'effetto sedativo. Medicinali contenenti estrogeni: l'uso concomitante può ridurre i livelli plasmatici delle benzodiazepine. Rifampicina: l'uso concomitante può ridurre l'effetto sedativo. **4.6. Gravidanza e allattamento.** A scopo precauzionale, MINIAS non deve essere utilizzato durante la gravidanza, il parto e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). **Gravidanza.** Se, per gravi motivi medici, MINIAS è somministrato durante l'ultimo periodo della gravidanza, o durante il travaglio e il parto, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia, ipotensione, difficoltà nella suzione ("ipotonia del lattante") e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del medicinale. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto MINIAS o altre benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale. **Allattamento.** Poiché piccole quantità di medicinale possono passare nel latte materno, MINIAS non deve essere somministrato alle madri che allattano al seno. **Donne potenzialmente fertili.** Se MINIAS viene prescritto ad una donna in età fertile, ella dovrà 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 MINIAS. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** MINIAS influenza in maniera significativa la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari in quanto causa sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e compromissione della funzione muscolare. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata. Le reazioni possono essere alterate in relazione al tempo di ingestione, della sensibilità individuale e alla dose. Questo si verifica con un'alta dose in associazione ad alcool (vedere paragrafo 4.5). **4.8. Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza.** All'inizio del trattamento possono manifestarsi sonnolenza durante il giorno, disturbi emotivi, stato di coscienza depresso, confusione, affaticamento, cefalea, capogiri, debolezza muscolare, atassia o diplopia. Queste reazioni scompaiono generalmente con la prosecuzione del trattamento. Le reazioni avverse (ADR) che si osservano con maggior frequenza nei pazienti che ricevono MINIAS sono cefalea, sedazione e ansia. Le reazioni avverse (ADR) più gravi nei pazienti che ricevono MINIAS sono angioedema, suicidio o tentato suicidio in associazione con lo smascheramento di una depressione preesistente. **Elenco delle reazioni avverse in forma tabulare.** Le reazioni avverse osservate con MINIAS sono riportate nella tabella seguente, classificate per Sistemi e Organi secondo MedDRA. Viene usato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate. Le reazioni avverse da studi clinici (852 pazienti; dose di lormetazepam somministrata: da 0,5 a 3 mg) sono classificate per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ) comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ). Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza post-marketing, per le quali la frequenza non può essere definita, sono elencate sotto "non nota". All'interno di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1: Reazioni avverse segnalate negli studi clinici o durante la sorveglianza post-marketing nei pazienti trattati con MINIAS**

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Rara	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Angioedema*	Reazioni anafilattiche / anafilattoidi	
Disturbi psichiatrici		Ansia Diminuzione della libido		Suicidio (smascheramento di depressione preesistente)* Tentato suicidio (smascheramento di depressione preesistente)* Psicosi acuta <sup>§</sup> Allucinazione <sup>§</sup> Dipendenza <sup>§</sup> Depressione (smascheramento di depressione preesistente) <sup>§</sup> Delusione <sup>§</sup> Sindrome da astinenza (insonnia da rimbalzo) <sup>§</sup> Agitazione <sup>§</sup> Aggressione <sup>§</sup> Irritabilità <sup>§</sup> Irrequietezza <sup>§</sup> Collera <sup>§</sup> Incubo <sup>§</sup> Comportamento anormale <sup>§</sup> Disturbo emotivo
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri <sup>§</sup> Sedazione Sonnolenza <sup>§</sup> Disturbo dell'attenzione Amnesia <sup>§</sup> Compromissione della visione Disturbo del linguaggio Disgeusia Rallentamento psico-motorio		Stato confusionale Riduzione della vigilanza Atassia <sup>§</sup>  Debolezza muscolare <sup>§</sup> Vertigini
Patologie dell'occhio		Diplopia		
Patologie cardiache		Tachicardia		
Patologie gastrointestinali		Vomito Nausea Dolore alla parte superiore dell'addome Costipazione Secchezza della bocca		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito		Orticaria Eruzione cutanea
Patologie renali e urinarie		Disturbo della minzione		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Iperidrosi		Affaticamento
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				Caduta

\* sono stati segnalati casi pericolosi per la vita o fatali.

§ vedere paragrafo 4.4

**Descrizione di particolari reazioni avverse - Dipendenza.** L'uso di MINIAS e di altre benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi prodotti. Una volta che si è sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione improvvisa del trattamento può essere accompagnato da sintomi da astinenza. Questi possono consistere in ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, mal di testa e dolore muscolare. In casi gravi possono comparire i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, allucinazioni, parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, iperacusia e crisi epilettiche. Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di uso di benzodiazepine con breve durata di azione, possono diventare manifesti sintomi da astinenza tra l'intervallo di una dose e l'altra specialmente a dosi elevate. E' improbabile che questo si verifichi con MINIAS, perché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore (vedere paragrafo 5.2). Per maggiori informazioni su dipendenza / sintomi di astinenza vedere paragrafo 4.4. **Disturbi psichiatrici - Insonnia di rimbalzo.** All'interruzione del trattamento, può presentarsi una sindrome transitoria quale l'insonnia di rimbalzo, che ricorre in forma aggravata a seguito del trattamento con benzodiazepine. Poiché, dopo l'improvvisa sospensione del trattamento, il rischio di fenomeni di rimbalzo/da astinenza è più alto, si raccomanda di diminuire gradualmente la dose. Il paziente deve essere informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine da minimizz-

zare l'ansia provocata da tali sintomi, che possono comparire quando le benzodiazepine vengono sospese. **Depressione.** MINIAS non è consigliato per il trattamento primario delle malattie psicotiche. Non deve essere usato da solo per il trattamento dei disturbi del sonno associati alla depressione. Durante l'uso di benzodiazepine, compreso MINIAS, può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. MINIAS deve essere usato con cautela nei pazienti con depressione. Reazioni psichiatriche e paradosse: MINIAS può causare reazioni come: irrequietezza, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento e altri disordini comportamentali. Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani. **Patologie del sistema nervoso - Amnesia:** MINIAS può indurre amnesia anterograda. 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, SIAD (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.** Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva di MINIAS non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri deprimenti del SNC (incluso l'alcool). Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze e che possono manifestarsi depressione respiratoria, raramente coma e, molto raramente, la morte. Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma. **Sintomi.** I sintomi di una leggera intossicazione sono sonnolenza, stanchezza, atassia, disturbi della visione, obnubilamento, confusione mentale e letargia. La somministrazione orale di dosi più alte può portare sintomi che vanno da sonno profondo a incoscienza, atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e, molto raramente, morte. **Trattamento.** Ai pazienti con sintomi più lievi di intossicazioni dovrebbe essere consentito dormire sotto osservazione. 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 un 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. In presenza di intossicazione mista, può essere utile l'emodialisi e la dialisi peritoneale. Tuttavia, esse non sono efficienti in caso di mono-intossicazione con MINIAS. Il Flumazenil può essere utile come antidoto. Per ulteriori informazioni relative alla sicurezza del flumazenil si rimanda ai riassunti delle caratteristiche dei prodotti che contengono flumazenil. Gli antagonisti della morfina sono controindicati. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE - 5.1. Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: ipnotici e sedativi – Derivati benzodiazepinici. Codice ATC: N05CD06. Nel corso degli studi sugli animali per la caratterizzazione neuro-farmacologica della sostanza è emerso che il lormetazepam possiede il tipico spettro di azione sedativo delle benzodiazepine. Per quanto riguarda l'azione sedativo-ipnotica, il lormetazepam ha mostrato di possedere un effetto (riduzione dell'attività motoria) cinque volte superiore a quello del lorazepam e dieci volte maggiore di quello del flurazepam e del diazepam. Al di fuori dell'effetto sul sistema nervoso centrale il lormetazepam non esplica azioni farmaco-dinamiche sulla funzione respiratoria, cardiocircolatoria, escretoria renale. Il lormetazepam, inoltre, non ha alcuna interferenza e sulla funzione epatica e sul metabolismo glicidico. **5.2. Proprietà farmacocinetiche.** Dagli studi farmacocinetici nell'animale e nell'uomo deriva l'inquadramento del lormetazepam tra le benzodiazepine ipnoinducenti a breve durata d'azione. Dopo somministrazione orale il farmaco viene assorbito rapidamente e completamente con raggiungimento del picco plasmatico massimo entro circa 2 ore. Già a 30 minuti dalla somministrazione si ritrova nel plasma lormetazepam immodificato, coniugato ad acido glicuronico. La benzodiazepina, che non subisce demolizioni metaboliche, si lega per oltre l'85% alle proteine plasmatiche. La concentrazione plasmatica decresce in due fasi successive con tempi di dimezzamento di circa 2 ore (fase di distribuzione) e di circa 10 ore (fase di eliminazione). Il lormetazepam è escreto quasi completamente per via urinaria sotto forma di sostanza immodificata coniugata con acido glicuronico. Solo il 5% della dose somministrata si ritrova nelle urine come metabolita N-demetilato non coniugato. Nei pazienti con cirrosi epatica la ridotta clearance plasmatica porta ad un aumento medio di 2 volte della concentrazione massima e dell'esposizione sistemica (AUC) dopo singola somministrazione di lormetazepam (vedere paragrafo 4.4). **5.3. Dati preclinici di sicurezza.** Il lormetazepam presenta una bassissima tossicità acuta. DL<sub>50</sub> (mg/Kg) dopo somministrazione unica di lormetazepam. Dagli studi tossicologici a lungo termine, condotti su roditori, cani e scimmie, è risultato che il lormetazepam è sprovvisto di tossicità cronica e può quindi essere tranquillamente utilizzato anche per lunghi periodi. Infine, non sono emersi dati indicativi di un'eventuale azione mutagenica, embriotossica o teratogena, né, a lunghissimo termine, di un'azione citotossica o carcinogenetica.

Specie animale	DL <sub>50</sub> per os	DL <sub>50</sub> i.p.
Topo	1400-2000	1500-2000
Ratto	>5000	>5000
Cane	>2000	--
Scimmia	>2000	--

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - 6.1. Elenco degli eccipienti.** *Compresses rivestite 1 mg:* Lattosio, amido di mais, povidone 25.000, magnesio stearato, Eudragit E30D, talco, titanio diossido, macrogol 5/6000, polisorbato 80, caramellosa sodica, olio di silicene. *Compresses rivestite 2 mg:* Lattosio, amido di mais, povidone 25.000, magnesio stearato, giallo chinolina SS-E104, Eudragit E30D, talco, titanio diossido, macrogol 5/6000, polisorbato 80, caramellosa sodica, olio di silicene. *Gocce orali:* Sacarina sodica, aroma di arancio, essenza di limone, aroma di caramello, glicerolo, alcool etilico 95%, propilene glicole. **6.2. Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3. Periodo di validità.** Compresses rivestite: 5 anni. Gocce orali: 3 anni. Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è 80 giorni. **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare a temperatura inferiore ai 25°C. **6.5. Natura e contenuto del contenitore.** *Compresses rivestite:* astuccio da 30 compresse da 1 mg o 2 mg in blister in PVC/AL. *Gocce orali:* flacone da 20 ml in vetro giallo rispondente ai requisiti richiesti dalla Ph.Eur., munito di capsula in polipropilene bianco con chiusura a prova di bambino, e di contagocce in polietilene a bassa densità. **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare. Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'AMMISSIONE IN COMMERCIO** Bayer S.p.A., Viale Certosa, 130 – 20156 Milano **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'AMMISSIONE IN COMMERCIO** Compresses rivestite da 1 mg: A.I.C. n. 023382017. Compresses rivestite da 2 mg: A.I.C. n. 023382031. Gocce orali, soluzione da 2,5 mg/ml: A.I.C. n. 023382029. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Compresses rivestite da 1 mg: 12.09.1981/01.06.2010. Compresses rivestite da 2 mg: 18.12.1982/01.06.2010. Gocce orali, soluzione da 2,5 mg/ml: 12.09.1981/01.06.2010. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Determinazione AIFA del 10/2019.

Dispensario dal SSN Classe C

Prezzi al pubblico

Minias 30 cpr rivestite 1mg Euro 11,00

Minias 30 cpr rivestite 2mg Euro 13,00

Minias gocce orali, soluzione 2,5 mg/ml Euro 11,80

Da vendersi solo dietro presentazione di ricetta medica. Ricetta Ripetibile.

Medicinale soggetto alla disciplina del DPR 309/90 e s.m.i.

Tabella Medicinali Sez E.





# Pasaden

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** • PASADEN 0,5 mg compresse rivestite • PASADEN 1 mg compresse rivestite • PASADEN 0,5 mg/ml gocce orali, soluzione. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** *Principio attivo:* • Ogni compressa rivestita da 0,5 mg contiene etizolam 0,5 mg • Ogni compressa rivestita da 1 mg contiene etizolam 1 mg • 100 ml di soluzione in gocce contengono etizolam 0,05 g. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORME FARMACEUTICHE** Compresse rivestite; gocce orali, soluzione. **4. INFORMAZIONI CLINICHE - 4.1. Indicazioni terapeutiche.** Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. Insonnia. Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio. **4.2. Posologia e modo di somministrazione.** *Posologia. Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa:* 0,25-0,50 mg due o tre volte al giorno; oppure 1 mg, due compresse al giorno (una al mattino ed una alla sera) nei disturbi di maggiore intensità. *Insonnia:* 1-2 mg prima di coricarsi, in funzione delle necessità individuali, secondo prescrizione medica. La posologia indicata può essere assunta anche utilizzando la confezione in gocce, considerando che 10 gocce sono pari a 0,25 mg. **Popolazioni particolari.** *Compromissione renale e/o epatica.* Nel trattamento dei pazienti con funzione epatica e/o renale alterata, la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati. *Popolazione anziana.* Nel trattamento dei pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati. La dose giornaliera non dovrà comunque essere superiore a 1,5 mg. *Popolazione pediatrica.* L'uso del prodotto è riservato a pazienti adulti. Il trattamento dovrebbe essere iniziato con la dose consigliata più bassa, da incrementare avendo cura di non superare la dose massima, ed essere il più breve possibile. Il paziente ansioso dovrebbe essere rivalutato regolarmente e la necessità di continuare il trattamento dovrebbe essere attentamente considerata, in particolare se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento, generalmente, non dovrebbe superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. Nel caso di disturbi del sonno, la durata del trattamento varia generalmente da pochi giorni a due settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. In determinati casi può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso, ciò non dovrebbe avvenire senza rivalutazione, da parte del medico, della condizione del paziente. **4.3. Controindicazioni.** Miastenia grave (i sintomi potrebbero essere aggravati dall'effetto mioriassante). Grave insufficienza respiratoria. Grave insufficienza epatica. Sindrome da apnea notturna. Glaucoma acuto ad angolo chiuso (i sintomi potrebbero essere aggravati dall'effetto anticolinergico). Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** *Tolleranza.* Dopo un uso ripetuto delle benzodiazepine per alcune settimane può svilupparsi una certa perdita di efficacia dei loro effetti ipnotici. *Dipendenza.* L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica nei loro confronti. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e con la durata del trattamento, ed è maggiore in pazienti con storia di abuso di droga o alcool. Una volta che si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata da sintomi da astinenza. Si possono riscontrare cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni, scosse epilettiche. Insonnia ed ansia di rimbalzo: all'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui ricorrono in forma aggravata gli stessi sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine, e talora altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza e disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o di rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di diminuire gradualmente il dosaggio. *Durata del trattamento.* La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile (vedere 4.2 "Posologia e modo di somministrazione") in rapporto all'indicazione, e non dovrebbe 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 termini non dovrebbe 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 con precisione come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente. Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare l'ansia che si svilupperebbe se tali sintomi dovessero manifestarsi alla sospensione del medicinale. Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di benzodiazepine con breve durata d'azione, i sintomi da astinenza possano manifestarsi all'interno dell'intervallo di somministrazione tra le dosi, particolarmente nel caso di dosaggi elevati. Quando si usano benzodiazepine a lunga durata d'azione, è importante avvisare il paziente che il cambiamento improvviso con una benzodiazepina a durata d'azione breve è sconsigliabile, in quanto possono presentarsi sintomi da astinenza. *Amnesia.* Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco, pertanto, per ridurre il rischio, ci si dovrebbe accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere 4.8 "Effetti indesiderati"). *Reazioni psichiatriche e paradosse.* È noto che con l'uso di benzodiazepine possono presentarsi reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale dovrebbe essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani. *Gruppi specifici di pazienti.* Le benzodiazepine non dovrebbero essere date ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento poiché la sicurezza del farmaco nei bambini non è stata determinata; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta, poiché possono verificarsi alcune reazioni avverse come atassia motoria (vedere 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). Ugualmente, una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica, a causa del rischio di depressione respiratoria. Le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con insufficienza epatica grave in quanto possono far evolvere l'encefalopatia. Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario delle malattie psicotiche. Le benzodiazepine non dovrebbero essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in pazienti con tali affezioni). Le benzodiazepine dovrebbero essere usate con estrema attenzione in pazienti con storia di abuso di droga o alcool. Pasaden deve essere somministrato con attenzione in soggetti che presentano disturbi cerebrali organici, disturbi renali o epatici ed ipotonia, in quanto in tali pazienti può verificarsi un potenziamento dell'effetto del medicinale. Deve essere usata cautela anche con soggetti affetti da disturbi cardiaci poiché il medicinale può portare ad un abbassamento della pressione sanguigna e tale effetto può essere aggravato in questo gruppo di pazienti. *Rischio legato all'uso concomitante degli oppioidi.* L'uso concomitante di Pasaden e degli oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine come Pasaden con gli oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non siano possibili trattamenti alternativi. Se si decide di prescrivere Pasaden insieme agli oppioidi, dev'essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali di dosaggio al paragrafo 4.2). I pazienti devono essere seguiti da vicino per individuare i segni ed i sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. A questo proposito, si raccomanda vivamente d'informare i pazienti e chi si occupa di loro (se del caso) in modo che siano a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5). **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** L'assunzione concomitante del medicinale con l'alcool va evitata in quanto può essere aumentato l'effetto sedativo. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare e di usare macchinari. Associazione con farmaci che deprimono il SNC: l'effetto depressivo centrale può essere potenziato nei casi di uso concomitante con antipsicotici (ad es. fenotiazine), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici (ad es. barbiturici), anestetici e antistaminici sedativi. In queste condizioni possono verificarsi sonnolenza, ipotensione, atassia e alterazione dello stato di coscienza. Nel caso degli analgesici narcotici il possibile aumento dell'euforia può condurre ad un aumento della dipendenza psichica. Associazione con farmaci che influenzano gli enzimi epatici: composti che inibiscono determinati enzimi epatici, (specialmente il citocromo P450), possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione. Pasaden è metabolizzato nel fegato dagli isoenzimi citocromiali CYP2C9 e CYP3A4. Tra i farmaci in grado di inibirne il metabolismo epatico, con conseguente aumento delle sue concentrazioni plasmatiche e possibile potenziamento dei suoi effetti, vi è la fluvoxamina maleato. Si raccomanda pertanto di somministrare Pasaden con cautela, riducendone la dose, nell'associazione con fluvoxamina maleato. Associazione con gli inibitori delle monoaminoossidasi (MAO): i farmaci inibitori delle monoaminoossidasi possono inibire la metabolizzazione di Pasaden nel fegato che determina un prolungamento dell'emivita ed un incremento della concentrazione ematica. L'utilizzo di questi farmaci può potenziare l'effetto del Pasaden e possono verificarsi eccessiva sedazione, coma, convulsioni, agitazione ecc.. *Oppioidi.* L'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine od i farmaci correlati come Pasaden con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo di natura depressivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4). **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento.** *Donne potenzialmente fertili.* Se il prodotto viene assunto da una donna in età fertile, ella dovrà mettersi in contatto col proprio medico nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale. *Gravidanza.* Il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo medico, per brevi periodi di tempo. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio a dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali attività ridotta, disturbo dell'alimentazione, letargia, tachicardia, vomito, aumento del CK serico, ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica della sostanza. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica, possono presentare un certo rischio di sviluppare sintomi da astinenza nel periodo postnatale e presentare sintomi come apnea, cianosi, diminuita suzione, diminuzione del tono muscolare, attività ridotta e sindrome da astinenza. *Allattamento.* Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non

dovrebbero essere somministrate alle madri che allattano al seno. Nel caso in cui sia necessario assumere Pasaden, la paziente deve interrompere l'allattamento, poiché il medicinale può passare nel latte materno bloccando l'aumento ponderale nel neonato ed inoltre può causare un peggioramento dell'ittero. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.** La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare (effetti indesiderati possibili con l'uso delle benzodiazepine) possono influenzare negativamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere 4.5 "Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione"). **4.8. Effetti indesiderati.** Pasaden è generalmente ben tollerato. Se la posologia non viene adattata alle esigenze individuali, possono tuttavia comparire i seguenti effetti indesiderati: sonnolenza (durante il giorno se il prodotto è utilizzato per i disturbi dell'addormentamento), ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, disturbi del linguaggio, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, disturbi oculari, visione doppia, sete, nausea e rash cutaneo. Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni. Occasionalmente sono state segnalate altre reazioni avverse, che comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido, eritema e reazioni a carico della cute, sensazione di difficoltà respiratoria, palpitazioni, ginecomastia, iperprolattinemia, bleferospasmi (se si osservano sintomi a carico degli occhi, come eccessivo ammicciamento, fotofobia e secchezza oculare, intervenire con la terapia adatta), sudorazione, edema, disturbi della minzione ed ostruzione nasale. **Amnesia.** Amnesia anterograda può presentarsi anche ai dosaggi terapeutici; il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso"). **Depressione.** Durante l'uso di benzodiazepine può essere mascherato 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. **Dipendenza.** L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione brusca della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza quali attacchi convulsivi, delirio, tremore, insonnia, ansia, allucinazioni, ecc. (vedere 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). Può verificarsi dipendenza psichica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine. Sono state inoltre osservate le seguenti reazioni avverse clinicamente significative ad incidenza non nota: **Depressione respiratoria, ipercapnia.** In pazienti con funzionalità respiratoria gravemente compromessa si può verificare depressione respiratoria e narcosi da CO<sub>2</sub>. In caso di manifestazione di uno qualsiasi di questi sintomi, intervenire con le misure appropriate, ad esempio con il controllo delle vie aeree e la ventilazione. **Sindrome maligna.** Questa sindrome, oltre che dalla somministrazione di questo farmaco, può essere causata dall'uso concomitante di antipsicotici e altri farmaci, dalla brusca riduzione del dosaggio e dalla interruzione della somministrazione. Se compaiono febbre, rigidità muscolare, disagia, tachicardia, fluttuazione della pressione sanguigna, sudorazione, aumento dei globuli bianchi e aumento della creatin fosfochinasi ematica, ecc. è necessario intervenire con misure total body, come raffreddamento del corpo ed idratazione. Inoltre, se si verifica questa sindrome può comparire ipofunzione renale con mioglobinuria. **Rabdomiolisi.** Questa patologia è caratterizzata da mialgia, astenia, aumento dei livelli di CK (CPK) aumento del livello ematico di mioglobina e presenza di mioglobina nelle urine. In caso di comparsa di rabdomiolisi, interrompere la somministrazione del farmaco ed adottare le misure terapeutiche appropriate. **Polmonite interstiziale.** Può manifestarsi polmonite interstiziale. Interrompere la somministrazione del farmaco ed effettuare una radiografia toracica in caso di febbre, tosse, dispnea e crepitii e rumori respiratori anormali. Adottare le misure terapeutiche appropriate, quali la somministrazione di ormoni adrenocorticotici. **Alterazione della funzionalità epatica, ittero.** Si possono verificare disturbi della funzionalità epatica (aumento del livello di aspartato aminotransferasi (AST(GOT)), alanina aminotransferasi (ALT(GPT)), gamma glutamil transferasi (γ-GT), lattato deidrogenasi ematica (LDH), fosfatasi alcalina ematica (ALP) e bilirubina, ecc.) e ittero. Il paziente deve essere monitorato attentamente ed il trattamento deve essere interrotto in caso di risultati anomali delle analisi. **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.** Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva di Pasaden non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri farmaci depressivi (il SNC (incluso l'alcool)). Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco dovrebbe essere sempre considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze. 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 obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e, molto raramente, morte. A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente, oppure 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. Speciale attenzione dovrebbe essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza. Come antidoto può essere usato il flumazenil. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE - 5.1. Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: ansiolitici, derivati benzodiazepinici, codice ATC: N05BA19. L'etizolam è il capostipite di una classe chimica originale di diazepam, le tienotriazolodiazepine. L'anello tiofenico, che sostituisce l'anello benzenico, rende la molecola più facilmente ossidabile e quindi più rapidamente metabolizzata nell'organismo; il rischio di accumulo viene così notevolmente ridotto, anche nei trattamenti prolungati. **Meccanismo d'azione.** Nell'ambito delle prove farmacologiche, l'etizolam ha dimostrato di possedere una potente azione ansiolitica (fino a sei volte superiore a quella del diazepam). L'etizolam determina inoltre, specie ai dosaggi più elevati, riduzione del tempo di addormentamento, aumento della durata totale del sonno notturno e riduzione del numero dei risvegli. Tale effetto ipnoinducendo non si accompagna a significativa riduzione del sonno lento. Il decremento dell'attività REM non è seguito, alla sospensione della somministrazione, da aumento compensatorio (fenomeno di rimbalzo). In alcuni studi farmacologici (turnover delle monoamine cerebrali nell'animale e studi di farmaco EEG nel volontario sano), sono state evidenziate, da parte dell'etizolam, delle caratteristiche qualitative analoghe a quelle che si osservano con alcuni farmaci antidepressivi (triciclici). L'etizolam è risultato sprovvisto di azione significativa sugli apparati cardiovascolare e respiratorio. **5.2. Proprietà farmacocinetiche.** **Assorbimento.** Nell'uomo, dopo somministrazione di dosi terapeutiche, l'etizolam viene completamente e rapidamente assorbito a livello dell'apparato gastrointestinale e raggiunge il valore massimo di concentrazione ematica dopo 3,2 ore. Il legame con le proteine plasmatiche risulta essere dell'ordine del 93%. L'emivita di eliminazione, nell'uomo, è pari a 6,2 ore. L'etizolam va pertanto classificato nell'ambito delle diazepam ad azione medio-breve. A seguito di somministrazione ripetuta di una compressa da 1 mg tre volte/die, da 30 minuti a 1 ora dopo il pasto, la concentrazione plasmatica del farmaco, nei pazienti considerati, risultava simile dopo 7, 14 e 28 giorni. Tale rilievo suggerisce che l'etizolam, alle dosi impiegate in clinica, presenta una cinetica lineare. Dopo assorbimento, l'etizolam viene rapidamente ed estesamente metabolizzato a livello epatico (mediante ossidrilazione ed ossidazione) e coniugato con acido glucuronico. Il farmaco immutato ed i suoi metaboliti vengono escreti per via renale. L'etizolam non interferisce in modo rilevante con gli enzimi del sistema microsomiale epatico e non provoca fenomeni di accumulo. **5.3. Dati preclinici di sicurezza.** **Tossicità acuta** (somministrazione unica). **Tossicità cronica** (somministrazioni ripetute): Negli studi di tossicità condotti a lungo termine su varie specie animali utilizzando dosi elevate (fino a 50 mg/Kg nel ratto e fino a 10 mg/Kg nel cane) non sono state riscontrate particolari lesioni anatomiche o disfunzioni a carico di organi od apparati, né sono emerse alterazioni significative degli indici biomorali. In tutti i casi la mortalità non si è mai discostata significativamente da quella attesa per questo tipo di prova. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - 6.1. Elenco degli eccipienti.** *Comprese rivestite 0,5 mg:* lattosio, cellulosa microcristallina, amido di mais, talco, magnesio stearato, esteri polimetacrilici, macrogol 5/6000, polisorbato 80, sodio carbossimetilcellulosa, olio di silicone, titanio diossido, macrogol 400, Blu brillante FCF (E 133), Carmoisina (E 122). *Comprese rivestite 1 mg:* lattosio, cellulosa microcristallina, amido di mais, talco, magnesio stearato, esteri polimetacrilici, macrogol 5/6000, polisorbato 80, sodio carbossimetilcellulosa, olio di silicone, titanio diossido. **6.2. Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3. Periodo di validità.** Per il prodotto a confezionamento integro, correttamente conservato: 3 anni. **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione.** Non conservare al di sopra di 25°C. **6.5. Natura e contenuto del contenitore.** • Pasaden compresse 0,5 mg: astuccio di cartone da 30 compresse in blister opaco costituito da PVC/alluminio. • Pasaden compresse 1 mg: astuccio di cartone da 20 compresse in blister opaco costituito da PVC/alluminio. • Pasaden gocce orali: astuccio di cartone contenente un flacone di vetro neutro giallo da 30 ml, munito di contagocce e tappo a vite a prova di bambino. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Bayer S.p.A. - Viale Certosa, 130 - 20156 Milano. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** • 30 compresse da 0,5 mg: A.I.C. n. 026368050. • 20 compresse da 1 mg: A.I.C. n. 026368062. • Gocce da 0,5 mg/ml: A.I.C. n. 026368086. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 08.03.1989. Data del rinnovo più recente: 01.06.2010. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 10/2019.

Specie animale	Via di somministrazione	DL50 (mg/Kg)
Topo	p.o.	4.274
Ratto	p.o.	3.718
Topo	i.p.	801
Ratto	i.p.	839

Dispensario dal SSN Classe C  
Prezzi al pubblico  
Pasaden 0,5 mg 30 cpr rivestite Euro 12,00 Pasaden 0,5 mg/ml gocce orali, soluzione flacone 30 ml Euro 12,00.  
Pasaden 1 mg 30 cpr rivestite Euro 13,50 Regime di fornitura: RP.





