

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SONGAR 0,25 mg capsule rigide
SONGAR 0,375 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SONGAR 0,25 mg capsule rigide

Una capsula contiene

Principio attivo:

Triazolam 0,25 mg
(in ogni capsula sono contenute due compresse da 0,125 mg)

SONGAR 0,375 mg/ml gocce orali, soluzione

1 ml (corrispondente a 30 gocce) contiene

Principio attivo:

Triazolam 0,375 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide (contenenti 2 compresse)

Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Trattamento a breve termine dell'insonnia.

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

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile.

Durata del trattamento: il triazolam deve essere impiegato primariamente per il trattamento a breve termine dell'insonnia occasionale, generalmente da 7-10 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; ciò non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

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

La dose massima non dovrebbe essere superata.

Posologia:

Adulti:

Capsule:

½ capsula (cioè 1 compressa contenuta nella capsula pari a 0,125 mg) - 1 capsula (cioè 2 compresse da 0,125 mg cadauna pari a 0,25 mg contenute nella capsula);

Gocce orali, soluzione:

10-20 gocce (corrispondenti a 0,125 mg-0,25 mg)

Anziani:

Capsule:

½ capsula (cioè 1 compressa contenuta nella capsula pari a 0,125 mg);

Gocce orali, soluzione: 10 gocce (corrispondenti a 0,125 mg)

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica e/o renale.

½ capsula (cioè 1 compressa contenuta nella capsula pari a 0,125 mg) o 10 gocce di soluzione (corrispondenti a 0,125 mg).

Popolazione pediatrica

Triazolam non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età poiché non vi sono sufficienti dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Interruzione del trattamento

Come per ogni altra benzodiazepina si raccomanda di ridurre gradualmente il dosaggio di triazolam dal momento che l'interruzione brusca o troppo veloce può portare alla comparsa di sintomi da astinenza.

Modo di somministrazione

SONGAR deve essere assunto al momento di coricarsi.

Il trattamento deve essere iniziato alla minima dose raccomandata.

Si raccomanda un controllo periodico del paziente durante la durata del trattamento.

SONGAR 0,25 mg capsule rigide

Per la somministrazione di 0,125 mg aprire la capsula ruotandone leggermente un'estremità ed assumere una delle due compresse ivi contenute. Conservare l'altra compressa nella capsula richiusa, che potrà essere ingerita come tale la volta successiva.

SONGAR 0,375 mg/ml gocce orali, soluzione

Una goccia di SONGAR gocce orali, soluzione corrisponde a **0,0125 mg** di Triazolam.

Si consiglia di assumere SONGAR gocce orali, soluzione diluito in acqua.

4.3. CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al triazolam o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. SONGAR è controindicato anche in pazienti con miastenia grave, insufficienza respiratoria grave, sindrome da apnea notturna, insufficienza epatica grave.

La somministrazione concomitante di triazolam con ketoconazolo, itraconazolo, nefazodone, efavirenz ed inibitori delle proteasi dell'HIV è controindicata (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

Non somministrare ai bambini e agli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"), in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento").

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Deve essere utilizzata cautela nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata in trattamento con triazolam.

Nei pazienti con funzionalità respiratoria compromessa sono stati segnalati non frequentemente depressione respiratoria e apnea.

Le benzodiazepine producono un effetto additivo se somministrate insieme ad alcool o altre sostanze deprimenti il Sistema Nervoso Centrale. L'assunzione concomitante di alcool non è raccomandata. Triazolam deve essere usato con cautela se assunto in combinazione con altre sostanze deprimenti il Sistema Nervoso Centrale (vedere paragrafo 4.5 "Interazione con altri farmaci ed altre forme di interazione").

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Tolleranza:

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

Dipendenza:

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

Il triazolam deve essere impiegato primariamente per il trattamento occasionale a breve termine dell'insonnia, generalmente per non più di 7-10 giorni, fino ad un massimo di 4 settimane (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Reazioni da sospensione:

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata dai sintomi da sospensione.

Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: crampi muscolari e addominali, vomito, sudorazione, tremori, derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche.

Insonnia di rimbalzo: all'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui l'insonnia che ha condotto al trattamento con

benzodiazepine ricorre in forma aggravata rispetto alla fase iniziale. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si raccomanda di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

Sebbene le benzodiazepine non siano depressogene, possono essere associate a depressione mentale che può essere o meno associata a idee di suicidio o a veri tentativi di suicidio. Ciò accade in modo raro e non prevedibile. Pertanto triazolam deve essere usato con cautela e la quantità della prescrizione deve essere limitata nei pazienti con segni e sintomi di disturbi depressivi e tendenze suicide.

Amnesia:

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

Cautela deve essere usata nei pazienti anziani e debilitati.

Nei pazienti anziani e/o debilitati, si raccomanda che il trattamento con triazolam venga iniziato con 0,125 mg per diminuire la possibilità di sviluppo di eccessiva sedazione, capogiri o diminuzione della capacità coordinazione.

Negli altri pazienti adulti si raccomanda un dosaggio di 0,25 mg (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Triazolam non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni poiché non vi sono sufficienti dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Reazioni psichiatriche e paradosse:

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

Eventi complessi correlati ai disturbi comportamentali del sonno, come ad esempio sonnolenza durante la guida (ovvero, quando si guida mentre non si è pienamente vigili dopo aver assunto un ipnotico-sedativo, con amnesia dell'evento) sono stati segnalati in pazienti che non erano perfettamente vigili dopo aver assunto un ipnotico-sedativo, incluso il triazolam. Questi ed altri eventi complessi correlati ai disturbi comportamentali del sonno possono verificarsi con ipnotici sedativi, incluso il triazolam assunto da solo a dosi terapeutiche. Il consumo di alcool ed altre sostanze che deprimono il Sistema Nervoso Centrale insieme a ipnotici-sedativi sembra aumentare il rischio di tali comportamenti, così come gli ipnotici-sedativi assunti a dosi superiori la

massima dose raccomandata. A causa del rischio per il paziente e per la comunità, l'interruzione del trattamento con ipnotici-sedativi deve essere fortemente preso in considerazione nei pazienti che riportano tali eventi (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Reazioni anafilattoidi e reazioni anafilattiche gravi, inclusi rari casi fatali di anafilassi, sono stati segnalati in pazienti in trattamento con triazolam. Casi di angioedema, incluso quello della lingua, della glottide o della laringe sono stati segnalati in pazienti che avevano assunto la prima dose o dosi successive di ipnotici-sedativi, incluso il triazolam (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

SONGAR 0,375 mg/ml gocce orali, soluzione contiene un'esigua quantità di alcool, inferiore a 100 mg per dose da 20 gocce.

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

Interazioni farmacocinetiche possono verificarsi quando triazolam viene somministrato con medicinali che interferiscono con il suo metabolismo. I composti che inibiscono certi enzimi epatici (in particolare il citocromo P4503A4) possono aumentare la concentrazione di triazolam e rafforzarne l'attività. Dati derivanti da studi clinici con triazolam, studi in vitro con triazolam e studi clinici con farmaci metabolizzati in modo simile al triazolam, hanno fornito prova di livelli di interazione variabile e possibili interazioni con triazolam in un gran numero di farmaci. Sulla base del livello di interazione e del tipo di dato disponibile, occorre seguire le seguenti raccomandazioni:

- la somministrazione concomitante di triazolam con ketoconazolo, itraconazolo e nefazodone è controindicata;
- Le interazioni che coinvolgono gli inibitori della proteasi HIV (es. ritonavir) e triazolam sono complesse e tempo-dipendenti. Bassi dosaggi di ritonavir causano una compromissione della clearance del triazolam (meno del 4% dei valori di controllo), un prolungamento dell'emivita di eliminazione e un potenziamento degli effetti clinici. La somministrazione concomitante di triazolam e di inibitori della proteasi dell'HIV è controindicata (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni")
- la somministrazione concomitante di triazolam con altri antimicotici azolici non è raccomandata;
- si raccomanda di usare cautela e di considerare una riduzione della dose quando triazolam viene somministrato contemporaneamente a cimetidina o antibiotici macrolidi, quali eritromicina, claritromicina e troleandomicina;

- si raccomanda cautela quando triazolam viene somministrato contemporaneamente a isoniazide, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, diltiazem e verapamil;
- contraccettivi orali e imatinib possono potenziare gli effetti clinici di triazolam a causa dell'inibizione dell'isoenzima CYP3A4. Si raccomanda di usare cautela in caso di uso concomitante con il triazolam;
- rifampicina e carbamazepina causano l'induzione del CYP3A4, pertanto gli effetti del triazolam possono diminuire significativamente durante la terapia con rifampicina o carbamazepina. I pazienti devono passare a farmaci ipnotici alternativi che vengono prevalentemente eliminati come glucuronidi.
- Efavirenz inibisce il metabolismo ossidativo del triazolam e può causare effetti fatali come una sedazione prolungata e una depressione respiratoria. Per precauzione, il trattamento concomitante è pertanto controindicato.
- Aprepitant: un potenziamento degli effetti clinici può verificarsi in caso di uso concomitante con triazolam dovuto all'inibizione dell'enzima CYP3A4. Tale interazione può richiedere una riduzione della dose di triazolam.
- Le benzodiazepine producono un effetto additivo se somministrate assieme a alcol o altre sostanze deprimenti il SNC. L'assunzione concomitante di alcol non è raccomandata. Triazolam deve essere usato con cautela quando assunto in combinazione con altre sostanze deprimenti il SNC. Il potenziamento degli effetti depressivi centrali possono verificarsi nel caso di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, agenti antidepressivi, analgesici narcotici, anti-epilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso di analgesici narcotici può verificarsi potenziamento dell'euforia che porta ad un aumento della dipendenza psichica (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").
- E' stato notato un aumento della biodisponibilità quando triazolam è assunto contemporaneamente a succo di pompelmo.

4.6 FERTILITÀ, GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

GRAVIDANZA

I dati relativi alla teratogenicità e agli effetti sullo sviluppo e comportamento post natale a seguito del trattamento con benzodiazepine, sono inconsistenti. Da alcuni primi studi con altre benzodiazepine è risultato che una esposizione in utero può essere associata a malformazioni. Studi successivi con benzodiazepine non hanno fornito prove evidenti di malformazioni. I bambini esposti alle benzodiazepine durante l'ultimo trimestre di gravidanza o durante il travaglio hanno

presentato sia la sindrome del bambino flaccido che i sintomi da astinenza neonatale. Se triazolam viene usato durante la gravidanza o la paziente rimane incinta mentre assume triazolam, occorre informare i pazienti del potenziale pericolo per il feto.

ALLATTAMENTO

Il triazolam non deve essere usato dalle madri che allattano al seno.

4.7. EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

Songar può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente tali capacità. I pazienti devono essere avvisati di non guidare o utilizzare macchinari durante il trattamento fino a che sia stata esclusa la presenza di sonnolenza diurna o capogiri.

Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

Gli eventi avversi osservati negli studi clinici controllati con placebo e nell'esperienza post marketing sono elencate nella Tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi e alla loro frequenza utilizzando i seguenti valori: (molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$)..

| Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non nota |
|---|--------|---------------------|------|------------|--|
| Disturbi del sistema immunitario | | | | | |
| | | | | | Shock anafilattico, reazioni anafilattoidi, angioedema, edema allergico, ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego") |
| Disturbi psichiatrici | | | | | |
| | | Stato confusionale, | | | Aggressività. Allucinazioni, |

| | | | | | |
|--|--|------------------------------|------------------|--|---|
| | | insonnia* | | | sonnambulismo, amnesia anterograda, irrequietezza, agitazione, irritabilità, delirio, collera, incubi, psicosi, comportamento inappropriato (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego") |
| Patologie del sistema nervoso | | | | | |
| | Sonnolenza, capogiri, atassia, cefalea | Compromissione della memoria | | | Sincope, sedazione, riduzione del livello di coscienza, disturbi del linguaggio, disturbi nell'attenzione, disgeusia |
| Patologie dell'occhio | | | | | |
| | | Compromissione della vista | | | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | | | |
| | | | | | Nei pazienti con funzione respiratoria compromessa: depressione respiratoria |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | | | |
| | | | Eruzione cutanea | | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | | | | |
| | | | Miastenia | | |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | | | | |
| | | | | | Alterazioni della libido |

| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | | | | | |
|--|--|--|--|--|--------|
| | | | | | Cadute |
| * questi effetti indesiderati si sono verificati anche nella fase post-marketing | | | | | |

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. SOVRADOSAGGIO

I sintomi da sovradosaggio con triazolam sono amplificazioni della sua azione farmacologica e includono sonnolenza, disturbi del linguaggio, disturbi della coordinazione motoria, atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Le conseguenze gravi sono rare a meno che non siano stati ingeriti in concomitanza altri farmaci e/o etanolo.

Il trattamento del sovradosaggio consiste principalmente nel supportare le funzioni respiratoria e cardiovascolare. Il valore della dialisi non è stato determinato.

Il Flumazenil può essere utile come antidoto, usato in aggiunta ai trattamenti di supporto delle funzioni cardiovascolare e respiratoria, associati al sovradosaggio.

Nel trattamento dell'iperdosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze. A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza. Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: Ipnotici e sedativi: derivati benzodiazepinici
Codice ATC: N05CD05

Il Triazolam è una benzodiazepina con proprietà ansiolitiche, sedative ed ipnoinducenti nonché con possibili caratteristiche mio-rilassanti ed anticonvulsivanti.

5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Negli adulti, a seguito di una dose singola di 0,25 mg, si raggiunge una C_{max} di 2,02 ± 0,15 ng/mL ad un T_{max} di 0,96 ± 0,1 h.

L'emivita di eliminazione è di 1,5 - 5,5 ore.

Negli anziani la C_{max} aumenta di circa il 50%. T_{max} e t_{1/2} restano invariati.

In volontari sani il volume di distribuzione era di circa 0,67 L/Kg (range 0,57 - 0,86 L/Kg dopo una dose di 0,125 - 1 mg).

Il Triazolam si lega alle proteine plasmatiche, con una frazione libera compresa fra il 9,9 e il 25,7% .

La frazione rimane invariata negli anziani.

Il Triazolam viene metabolizzato dal citocromo P450. Vi è un metabolita attivo: -idrossibenzodiazepina, che ha un t $\frac{1}{2}$ di 3,9 ore.

5.3. DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

I dati tossicologici relativi all'animale da esperimento sono i seguenti:

DL50, somministrazione intraperitoneale - topo, 2.473 mg/Kg

DL50, somministrazione intraperitoneale - ratto, superiore a 5.000 mg/Kg

DL50, somministrazione orale - ratto, superiore a 5.000 mg/Kg.

Studi di tossicità cronica condotti sui ratti Wistar alle dosi di 10 e 30 mg/Kg/die e su cani Beagle alla dose di 10 mg/Kg/die, trattati per 25 settimane per somministrazione orale, non hanno evidenziato alcun effetto tossicologico. Gli studi di teratogenesi condotti su femmine di ratto e di coniglio gravide dal 6° al 18° giorno di gravidanza, trattati alle dosi di 0 - 10 e 30 mg/Kg/die per somministrazione orale, non hanno evidenziato alcuna modificazione dei parametri riproduttivi osservati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

SONGAR 0,25 mg capsule rigide

Cellulosa microgranulare, Calcio fosfato bibasico diidrato, Talco, Silice amorfa, Magnesio stearato, E 132 Indigotina lacca, Gelatina.

SONGAR 0,375 mg/ml gocce orali, soluzione

Saccarina sodica, Aroma limone, Aroma arancia, Etanolo, Glicole propilenico, Acqua depurata

6.2 INCOMPATIBILITÀ

In assenza di studi di compatibilità, SONGAR 0,375 mg/ml gocce orali, soluzione non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 PERIODO DI VALIDITÀ

SONGAR 0,25 mg capsule rigide: 3 anni

SONGAR 0,375 mg/ml gocce orali, soluzione: 3 anni

Validità dopo la prima apertura del contenitore: 30 giorni

6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

SONGAR 0,25 mg capsule rigide

Blister opaco confezionato, unitamente al foglio illustrativo, in astucci di cartone.

10 capsule da 0,25 mg, contenenti cadauna 2 compresse da 0,125 mg

20 capsule da 0,25 mg contenenti cadauna 2 compresse da 0,125 mg.

SONGAR 0,375 mg/ml gocce orali, soluzione

Flacone da 19 ml di polietilene con contagocce e chiusura a prova di bambino confezionato unitamente al foglio illustrativo, in astucci di cartone.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VALEAS s.p.a. - Industria Chimica e Farmaceutica - Via Vallisneri, 10 - 20133 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 024731 073 - "0,25 mg capsule rigide" 10 capsule rigide contenenti ciascuna 2 compresse da 0,125 mg

AIC n° 024731 097 - "0,25 mg capsule rigide" 20 capsule rigide contenenti ciascuna 2 compresse da 0,125 mg

AIC n° 024731 111 - "0,375 mg/ml gocce orali, soluzione" Flacone 19 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

SONGAR 0,25 mg capsule rigide - 10 capsule
2010

Apr-1992 / Mag-

SONGAR 0,25 mg capsule rigide - 20 capsule
2010

Ott-2002 / Mag-

SONGAR 0,375 mg/ml gocce orali, soluzione - Flacone 19 ml
Mag-2010

Mar-2007/

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SONGAR 0,125 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SONGAR 0,125 mg capsule rigide

Una capsula contiene

Principio attivo:

Triazolam 0,125 mg

(in ogni capsula sono contenute due compresse da 0,0625 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide (contenenti 2 compresse)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Trattamento a breve termine dell'insonnia.

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

4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile.

Durata del trattamento: il triazolam deve essere impiegato primariamente per il trattamento a breve termine dell'insonnia occasionale, generalmente da 7-10 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; ciò non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

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

La dose massima non dovrebbe essere superata.

Posologia:

1 capsula da 0.125 mg la sera immediatamente prima di coricarsi. Non si deve comunque superare la dose di 0,125 mg (2 capsule).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica e/o renale e Anziani:

La dose non deve superare 0,125 mg (1 capsula) la sera prima di coricarsi.

Popolazione pediatrica

Triazolam non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età poiché non vi sono sufficienti dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Interruzione del trattamento

Come per ogni altra benzodiazepina si raccomanda di ridurre gradualmente il dosaggio di triazolam dal momento che l'interruzione brusca o troppo veloce può portare alla comparsa di sintomi da astinenza.

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato alla minima dose raccomandata.

Si raccomanda un controllo periodico del paziente durante la durata del trattamento.

SONGAR 0,125 mg capsule rigide

Per la somministrazione di 0,0625 mg aprire la capsula ruotandone leggermente un'estremità ed assumere una delle due compresse ivi contenute. Conservare l'altra compressa nella capsula richiusa, che potrà essere ingerita come tale la volta successiva.

4.3. CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al triazolam o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Songer è controindicato anche in pazienti con miastenia grave, insufficienza respiratoria grave, sindrome da apnea notturna, insufficienza epatica grave.

La somministrazione concomitante di triazolam con ketoconazolo, itraconazolo, nefazodone efavirenz ed inibitori delle proteasi dell'HIV è controindicata (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

Non somministrare ai bambini e agli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"), in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento").

4.4. AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Deve essere utilizzata cautela nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata in trattamento con triazolam.

Nei pazienti con funzionalità respiratoria compromessa sono stati segnalati non frequentemente depressione respiratoria e apnea.

Le benzodiazepine producono un effetto additivo se somministrate insieme ad alcool o altre sostanze deprimenti il Sistema Nervoso Centrale.

L'assunzione concomitante di alcool non è raccomandata. Triazolam deve essere usato con cautela se assunto in combinazione con altre sostanze deprimenti il Sistema Nervoso Centrale (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Tolleranza:

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

Dipendenza:

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

Il triazolam deve essere impiegato primariamente per il trattamento occasionale a breve termine dell'insonnia, generalmente per non più di 7-10 giorni, fino ad un massimo di 4 settimane (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Reazioni da sospensione:

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata dai sintomi da sospensione.

Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: crampi muscolari e addominali, vomito, sudorazione, tremori, derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche.

Insonnia da rimbalzo: all'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui l'insonnia che ha condotto al trattamento con benzodiazepine ricorre in forma aggravata rispetto alla fase iniziale. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si raccomanda di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

Sebbene le benzodiazepine non siano depressogene, possono essere associate a depressione mentale che può essere o meno associata a idee di suicidio o a veri tentativi di suicidio. Ciò accade in modo raro e non prevedibile. Pertanto triazolam deve essere usato con cautela e la quantità della prescrizione deve essere limitata nei pazienti con segni e sintomi di disturbi depressivi e tendenze suicide.

Amnesia:

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

Si deve procedere con cautela nei pazienti anziani e debilitati.

Nei pazienti anziani e/o debilitati, si raccomanda che il trattamento con triazolam venga iniziato con 0,125 mg per diminuire la possibilità di sviluppo di eccessiva sedazione, capogiri o diminuzione della capacità coordinazione.

Negli altri pazienti adulti si raccomanda un dosaggio di 0,25 mg (vedere paragrafo 4.2).

Triazolam non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni poiché non vi sono sufficienti dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Reazioni psichiatriche e paradosse:

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

Eventi complessi correlati ai disturbi comportamentali del sonno, come ad esempio sonnolenza durante la guida (ovvero, quando si guida mentre non si è pienamente vigili dopo aver assunto un ipnotico-sedativo, con amnesia dell'evento) sono stati segnalati in pazienti che non erano perfettamente vigili dopo aver assunto un ipnotico-sedativo, incluso il triazolam. Questi ed altri eventi complessi correlati ai disturbi comportamentali del sonno possono verificarsi con ipnotici sedativi, incluso il triazolam assunto da solo a dosi terapeutiche. Il consumo di alcool ed altre sostanze che deprimono il Sistema Nervoso Centrale insieme a ipnotici-sedativi sembra aumentare il rischio di tali comportamenti, così come gli ipnotici-sedativi assunti a dosi superiori la massima dose raccomandata. A causa del rischio per il paziente e per la comunità, l'interruzione del trattamento con ipnotici-sedativi deve essere fortemente preso in considerazione nei pazienti che riportano tali eventi (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Reazioni anafilattoidi e reazioni anafilattiche gravi, inclusi rari casi fatali di anafilassi, sono stati segnalati in pazienti in trattamento con triazolam. Casi di angioedema, incluso quello della lingua, della glottide o della laringe sono stati segnalati in pazienti che avevano assunto la prima dose o dosi successive di ipnotici-sedativi, incluso il triazolam (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

Interazioni farmacocinetiche possono verificarsi quando triazolam viene somministrato con medicinali che interferiscono con il suo metabolismo. I composti che inibiscono certi enzimi epatici (in particolare il citocromo P4503A4) possono aumentare la concentrazione di triazolam e rafforzarne l'attività. Dati derivanti da studi clinici con triazolam, studi in vitro con triazolam e studi clinici con farmaci metabolizzati in modo simile al triazolam, hanno fornito prova di livelli di interazione variabile e possibili interazioni con triazolam in un gran numero di farmaci. Sulla base del livello di interazione e del tipo di dato disponibile, occorre seguire le seguenti raccomandazioni:

- la somministrazione concomitante di triazolam con ketoconazolo, itraconazolo e nefazodone è controindicata;
- Le interazioni che coinvolgono gli inibitori della proteasi HIV (es. ritonavir) e triazolam sono complesse e tempo-dipendenti. Bassi dosaggi di ritonavir causano una compromissione della clearance del triazolam (meno del 4% dei valori di controllo), un prolungamento dell'emivita di eliminazione e un potenziamento degli effetti clinici. La somministrazione concomitante di triazolam e di inibitori della proteasi dell'HIV è controindicata (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni)
- la somministrazione concomitante di triazolam con altri antimicotici azolici non è raccomandata;
- si raccomanda di usare cautela e di considerare una riduzione della dose quando triazolam viene somministrato contemporaneamente a cimetidina o antibiotici macrolidi, quali eritromicina, claritromicina e troleandomicina;
- si raccomanda cautela quando triazolam viene somministrato contemporaneamente a isoniazide, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, diltiazem e verapamil;
- contraccettivi orali e imatinib possono potenziare gli effetti clinici di triazolam a causa dell'inibizione dell'isoenzima CYP3A4. Si raccomanda di usare cautela in caso di uso concomitante con il triazolam;
- rifampicina e carbamazepina causano l'induzione del CYP3A4, pertanto gli effetti del triazolam possono diminuire significativamente durante la terapia con rifampicina o carbamazepina. I pazienti devono passare a farmaci ipnotici alternativi che vengono prevalentemente eliminati come glucuronidi.
- Efavirenz inibisce il metabolismo ossidativo del triazolam e può causare effetti fatali come una sedazione prolungata e una depressione

respiratoria. Per precauzione, il trattamento concomitante è pertanto controindicato.

- Aprepitant: un potenziamento degli effetti clinici può verificarsi in caso di uso concomitante con triazolam dovuto all'inibizione dell'enzima CYP3A4. Tale interazione può richiedere una riduzione della dose di triazolam.
- Le benzodiazepine producono un effetto additivo se somministrate assieme a alcol o altre sostanze deprimenti il SNC. L'assunzione concomitante di alcol non è raccomandata. Triazolam deve essere usato con cautela quando assunto in combinazione con altre sostanze deprimenti il SNC. Il potenziamento degli effetti depressivi centrali possono verificarsi nel caso di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, agenti antidepressivi, analgesici narcotici, anti-epilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso di analgesici narcotici può verificarsi potenziamento dell'euforia che porta ad un aumento della dipendenza psichica (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).
- E' stato notato un aumento della biodisponibilità quando triazolam è assunto contemporaneamente a succo di pompelmo.

4.6 FERTILITÀ, GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

GRAVIDANZA

I dati relativi alla teratogenicità e agli effetti sullo sviluppo e comportamento post natale a seguito del trattamento con benzodiazepine, sono inconsistenti. Da alcuni primi studi con altre benzodiazepine è risultato che una esposizione in utero può essere associata a malformazioni. Studi successivi con benzodiazepine non hanno fornito prove evidenti di malformazioni. I bambini esposti alle benzodiazepine durante l'ultimo trimestre di gravidanza o durante il travaglio hanno presentato sia la sindrome del bambino flaccido che i sintomi da astinenza neonatale. Se triazolam viene usato durante la gravidanza o la paziente rimane incinta mentre assume triazolam, occorre informare i pazienti del potenziale pericolo per il feto.

ALLATTAMENTO

Il triazolam non deve essere usato dalle madri che allattano al seno.

4.7. EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

Songar può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente tali capacità

I pazienti devono essere avvisati di non guidare o utilizzare macchinari durante il trattamento fino a che sia stata esclusa la presenza di sonnolenza diurna o capogiri.

Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

Gli eventi avversi osservati negli studi clinici controllati con placebo e nell'esperienza post marketing sono elencate nella Tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi e alla loro frequenza utilizzando i seguenti valori: (molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$)..

| Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non nota |
|---|--------|-------------------------------|------|------------|---|
| Disturbi del sistema immunitario | | | | | |
| | | | | | Shock anafilattico, reazioni anafilattoidi, angioedema, edema allergico, ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego) |
| Disturbi psichiatrici | | | | | |
| | | Stato confusionale, insonnia* | | | Aggressività. Allucinazioni, sonnambulismo, amnesia anterograda, irrequietezza, agitazione, irritabilità, delirio, collera, incubi, psicosi, |

| | | | | | |
|--|--|------------------------------|------------------|--|--|
| | | | | | comportamento inappropriato (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego) |
| Patologie del sistema nervoso | | | | | |
| | Sonnolenza, capogiri, atassia, cefalea | Compromissione della memoria | | | Sincope, sedazione, riduzione del livello di coscienza, disturbi del linguaggio, disturbi nell'attenzione, disgeusia |
| Patologie dell'occhio | | | | | |
| | | Compromissione della vista | | | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | | | |
| | | | | | Nei pazienti con funzione respiratoria compromessa: depressione respiratoria |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | | | |
| | | | Eruzione cutanea | | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | | | | |
| | | | Miastenia | | |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | | | | |
| | | | | | Alterazioni della libido |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | | | | | |
| | | | | | Cadute |
| * questi effetti indesiderati si sono verificati anche nella fase post-marketing | | | | | |

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:
www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. SOVRADOSAGGIO

I sintomi da sovradosaggio con triazolam sono amplificazioni della sua azione farmacologica e includono sonnolenza, disturbi del linguaggio, disturbi della coordinazione motoria, atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Le conseguenze gravi sono rare a meno che non siano stati ingeriti in concomitanza altri farmaci e/o etanolo.

Il trattamento del sovradosaggio consiste principalmente nel supportare le funzioni respiratoria e cardiovascolare. Il valore della dialisi non è stato determinato.

Il Flumazenil può essere utile come antidoto, usato in aggiunta ai trattamenti di supporto delle funzioni cardiovascolare e respiratoria, associati al sovradosaggio

Nel trattamento dell'iperdosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze. A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza. Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: Ipnotici e sedativi: derivati benzodiazepinici
Codice ATC: N05CD05

Il Triazolam è una benzodiazepina con proprietà ansiolitiche, sedative ed ipnoinducenti nonché con possibili caratteristiche mio-rilassanti ed anticonvulsivanti.

5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Negli adulti, a seguito di una dose singola di 0,25 mg, si raggiunge una C_{max} di $2,02 \pm 0,15$ ng/mL ad un T_{max} di $0,96 \pm 0,1$ h.

L'emivita di eliminazione è di 1,5 - 5,5 ore.

Negli anziani la C_{max} aumenta di circa il 50%. T_{max} e t_{1/2} restano invariati.

In volontari sani il volume di distribuzione era di circa 0,67 L/Kg (range 0,57 - 0,86 L/Kg dopo una dose di 0,125 - 1 mg).

Il Triazolam si lega alle proteine plasmatiche, con una frazione libera compresa fra il 9,9 e il 25,7% .

La frazione rimane invariata negli anziani.

Il Triazolam viene metabolizzato dal citocromo P450. Vi è un metabolita attivo: -idrossibenzodiazepina, che ha un t_{1/2} di 3,9 ore.

5.3. DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

I dati tossicologici relativi all'animale da esperimento sono i seguenti:

DL50, somministrazione intraperitoneale - topo, 2.473 mg/Kg

DL50, somministrazione intraperitoneale - ratto, superiore a 5.000 mg/Kg

DL50, somministrazione orale - ratto, superiore a 5.000 mg/Kg.

Studi di tossicità cronica condotti sui ratti Wistar alle dosi di 10 e 30 mg/Kg/die e su cani Beagle alla dose di 10 mg/Kg/die, trattati per 25 settimane per somministrazione orale, non hanno evidenziato alcun effetto tossicologico. Gli studi di teratogenesi condotti su femmine di ratto e di coniglio gravide dal 6° al 18° giorno di gravidanza, trattati alle dosi di 0 - 10 e 30 mg/Kg/die per somministrazione orale, non hanno evidenziato alcuna modificazione dei parametri riproduttivi osservati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

SONGAR 0,125 mg capsule rigide

Cellulosa microcristallina, Calcio fosfato bibasico, Talco, Silice precipitata, Magnesio stearato, E 127, Sodio carbossimetilamido, Gelatina.

6.2 INCOMPATIBILITÀ

Non note

6.3 PERIODO DI VALIDITÀ

SONGAR 0,125 mg capsule rigide: 3 anni

6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

SONGAR 0,125 mg capsule rigide

Blister opaco confezionato, unitamente al foglio illustrativo, in astucci di cartone.

10 capsule da 0,125 mg, contenenti cadauna 2 compresse da 0,0625 mg

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VALEAS s.p.a. - Industria Chimica e Farmaceutica - Via Vallisneri, 10 - 20133 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 024731 085 - "0,125 mg capsule rigide" 10 capsule rigide contenenti ciascuna 2 compresse da 0,0625 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

SONGAR 0,125 mg capsule rigide - 10 capsule Agosto-1992 / Maggio-2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco