

ALLEGATO 1
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sonata 5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 5 mg di zaleplon.
Eccipiente con effetti noti: Lattosio monoidrato 54 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.
Le capsule hanno un involucro duro di colore bianco opaco e marrone chiaro opaco con il dosaggio "5 mg".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sonata è indicato per il trattamento di pazienti con insonnia che hanno difficoltà ad addormentarsi. E' indicato soltanto quando il disturbo è grave, invalidante o causa di problemi estremamente gravi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Negli adulti, la dose raccomandata è di 10 mg.

Il trattamento deve essere il più breve possibile, con una durata massima di due settimane.

Sonata può essere preso immediatamente prima di andare a letto oppure dopo che il paziente si sia coricato ed incontri difficoltà ad addormentarsi. Poiché l'assunzione a stomaco pieno ritarda di circa 2 ore il tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica, Sonata non deve essere assunto insieme o immediatamente prima del cibo.

La dose giornaliera totale di Sonata non deve superare i 10 mg in qualsiasi paziente. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

Anziani

I pazienti anziani potrebbero essere sensibili agli effetti degli ipnotici; pertanto la dose raccomandata è di 5 mg di Sonata.

Pazienti pediatrici

Sonata è controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedi paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

Poiché la clearance risulta ridotta, i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata devono essere trattati con Sonata 5 mg. In caso di compromissione epatica severa, vedi paragrafo 4.3.

Insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, in quanto la farmacocinetica di Sonata non è alterata in questi pazienti. È controindicato nella grave insufficienza renale (vedi paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Grave insufficienza epatica
Grave insufficienza renale
Sindrome dell' apnea nel sonno
Miastenia grave
Insufficienza respiratoria grave
Bambini e adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti che assumono sedativi-ipnotici sono stati segnalati comportamenti complessi come guida durante il sonno (guida durante uno stato di veglia parziale dopo ingestione di un sedativo ipnotico, con amnesia dell'evento). Tali eventi possono manifestarsi sia in chi fa uso da poco tempo di sedativi ipnotici, sia in chi li utilizza da molto tempo. Sebbene comportamenti come la guida durante il sonno possano manifestarsi con il solo uso di un sedativo ipnotico alle dosi terapeutiche, l'assunzione di alcool e altri deprimenti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) concomitante con quella di sedativi ipnotici sembra aumentare il rischio di tali comportamenti, così come può anche avvenire se si supera la dose massima raccomandata. Nei pazienti in cui si manifestino episodi di guida durante il sonno è raccomandata la sospensione di Zaleplon, poichè ciò costituisce un rischio per il paziente stesso e per la comunità. In pazienti in stato di veglia parziale dopo aver assunto un sedativo ipnotico sono anche stati riportati altri comportamenti complessi (ad esempio preparare e mangiare del cibo, telefonare, avere rapporti sessuali). Come avviene per la guida durante il sonno, i pazienti solitamente non ricordano tali eventi.

Con l'uso dei sedativi-ipnotici, compreso Zaleplon, sono state riportate gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Casi di angioedema che coinvolgono la lingua, la glottide o la laringe sono stati riportati in pazienti dopo la prima o le successive dosi di sedativi ipnotici, compreso Zaleplon. Alcuni pazienti che assumono sedativi ipnotici hanno manifestato ulteriori sintomi quali dispnea, occlusione della faringe, o nausea e vomito. Alcuni pazienti hanno avuto bisogno di una terapia medica di emergenza. Se l'angioedema interessa la lingua, la glottide o la laringe, l'eventuale ostruzione delle vie respiratorie può essere fatale. I pazienti che manifestino angioedema a seguito di trattamento con Zaleplon non dovrebbero fare più uso del farmaco.

L'insonnia può rappresentare il sintomo di un disturbo fisico o psichiatrico sottostante. L'insonnia che persiste o peggiora dopo un breve ciclo di trattamento con zaleplon può indicare la necessità di riesaminare il paziente.

A causa della breve emivita plasmatica di Zaleplon, deve essere presa in considerazione una terapia alternativa nel caso si verifichi risveglio mattutino precoce. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

La somministrazione contemporanea di Sonata con prodotti medicinali che influenzano il CYP3A4 causa modifiche delle concentrazioni plasmatiche di zaleplon. (vedere paragrafo 4.5).

L'assunzione concomitante di alcol non è raccomandata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il prodotto viene assunto in associazione con alcol, questo può influenzare la capacità di guidare o utilizzare macchinari il giorno successivo (vedere paragrafo 4.7).

Tolleranza

Dopo l'uso ripetuto per poche settimane può verificarsi una perdita di efficacia degli effetti ipnotici delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili a breve durata d'azione.

Dipendenza

L'uso delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili può portare alla dipendenza fisica e psichica. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione della dose e della durata della terapia ed è maggiore nei pazienti con precedenti di abuso di alcool e di farmaci. Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata da sintomi da sospensione. Questi possono comprendere cefalea, dolore muscolare, ansia estrema, tensione, agitazione, confusione ed irritabilità. In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: dissociazione dalla realtà, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore ed al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici. Durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati casi di dipendenza associata all'uso di zaleplon, prevalentemente in combinazione con altri agenti psicotropi.

Ricomparsa di insonnia e ansia

Alla sospensione del trattamento può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con una sostanza benzodiazepinica o simil-benzodiazepinica. Questa può essere accompagnata da altre reazioni che includono variazioni dell'umore, ansia o disturbi del sonno e irrequietezza.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) e non deve superare le due settimane. Tale periodo non deve essere prolungato senza un riesame clinico del paziente.

Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata. È importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità di ricomparsa dei fenomeni, riducendo così l'ansia nel caso si verificassero tali sintomi alla sospensione del trattamento.

Memoria e alterazioni psicomotorie

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili possono indurre amnesia anterograda e alterazioni psicomotorie. Tali condizioni si verificano più frequentemente fino a parecchie ore dopo l'ingestione del prodotto. Per ridurre il rischio, i pazienti non devono intraprendere attività che richiedano una coordinazione psicomotoria per almeno 4 ore o più dopo aver assunto Sonata (vedere paragrafo 4.7).

Reazioni psichiatriche e "paradosse"

È noto che durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili si verificano reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, riduzione dell'inibizione, aggressività, pensiero alterato, delirio, collera, incubi notturni, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio, estroversione che sembra non appartenere al carattere ed altri effetti comportamentali. Queste reazioni possono essere farmaco-indotte, spontanee dall'origine, o il risultato di un disturbo fisico o psichiatrico sottostante. La comparsa di queste reazioni è più probabile negli anziani. Nel caso ciò si verificasse, l'uso di questo prodotto deve essere sospeso. Qualsiasi nuovo segno o sintomo comportamentale richiede una valutazione accurata ed immediata.

Gruppi particolari di pazienti

Alcool e abuso di farmaci

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili devono essere usate con estrema cautela nei pazienti con precedenti di abuso di alcool o di farmaci.

Insufficienza epatica

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono indicate nei pazienti con insufficienza epatica grave in quanto questi farmaci possono far precipitare un'encefalopatia (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata la biodisponibilità di zaleplon è aumentata a causa della ridotta clearance e pertanto in questi pazienti è necessario modificare la dose.

Insufficienza renale

Sonata non è indicato nei pazienti con grave insufficienza renale poiché mancano adeguati studi a riguardo. Nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale il profilo farmacocinetico di zaleplon non si discosta significativamente da quello dei soggetti sani. Perciò non è richiesto alcun adeguamento posologico in questi pazienti.

Insufficienza respiratoria

I medicinali sedativi devono essere prescritti con cautela a pazienti con insufficienza respiratoria cronica.

Psicosi

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono raccomandate per il trattamento primario delle malattie psicotiche.

Depressione

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia associata alla depressione (in tali pazienti potrebbero aumentare i suicidi). Inoltre, a causa dell'aumentato rischio di sovradosaggio intenzionale in pazienti con depressione in generale, la quantità di un medicinale, incluso zaleplon, prescritta per questi pazienti deve essere mantenuta al minimo necessario.

Sonata contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si sconsiglia l'assunzione contemporanea di alcool. L'effetto sedativo può essere aumentato se il farmaco è usato in associazione all'alcool che può influenzare la capacità di guidare o usare macchinari il giorno successivo (vedere paragrafo 4.7).

L'associazione con altri farmaci che agiscono sul SNC deve essere tenuta in conto. In caso di uso concomitante di antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, agenti antidepressivi, analgesici narcotici, medicinali anti-epilettici, anestetici e antistaminici sedativi può verificarsi un aumento della sedazione a livello centrale. L'assunzione contemporanea di zaleplon con questi farmaci può aumentare il rischio di sonnolenza il giorno successivo, determinando anche una ridotta capacità di guidare (vedere paragrafo 4.7).

La somministrazione concomitante di una singola dose di zaleplon 10 mg e venlafaxina (a rilascio prolungato) 75 mg o 150 mg al giorno non influisce sulla memoria (rievocazione verbale immediata e ritardata) o sul rendimento psicomotorio (digit symbol substitution test). In aggiunta, non sono state riportate interazioni farmacocinetiche tra zaleplon e venlafaxina (a rilascio prolungato).

Nel caso di analgesici narcotici può verificarsi un aumento del senso di euforia che determina un aumento della dipendenza fisica.

La difenidramina è descritta essere un debole inibitore dell'aldeide ossidasi nel fegato di ratto, ma non sono noti i suoi effetti inibitori sul fegato umano. Non ci sono interazioni farmacocinetiche tra zaleplon e difenidramina in seguito alla somministrazione di una singola dose (10 mg e 50 mg, rispettivamente) di ciascun medicinale. Tuttavia, poiché entrambi questi composti hanno effetti sul SNC, è possibile un effetto farmacodinamico additivo.

La cimetidina, un inibitore moderato non specifico di diversi enzimi epatici inclusi sia l'aldeide ossidasi che il CYP3A4, ha prodotto un aumento dell'85% nelle concentrazioni plasmatiche di zaleplon poiché ha inibito sia l'enzima primario (aldeide ossidasi) che quello secondario (CYP3A4) responsabili del metabolismo di zaleplon. Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare contemporaneamente cimetidina e Sonata.

La somministrazione contemporanea di Sonata con una dose singola di 800 mg di eritromicina, un forte inibitore selettivo del CYP3A4, ha determinato un aumento del 34% delle concentrazioni plasmatiche di zaleplon. Un aggiustamento del dosaggio abituale di Sonata non è considerato necessario, ma i pazienti devono essere avvertiti che gli effetti sedativi potrebbero aumentare.

Al contrario, la rifampicina, un forte induttore di numerosi enzimi epatici, incluso il CYP3A4 ha ridotto di quattro volte la concentrazione plasmatica di zaleplon. La somministrazione contemporanea di Sonata con induttori del CYP3A4 quali rifampicina, carbamazepina e fenobarbitone può portare ad una riduzione dell'efficacia di zaleplon.

Sonata non ha influenzato i profili farmacocinetici e farmacodinamici di digossina e warfarin, due sostanze con un ristretto indice terapeutico. Inoltre, l'ibuprofene, quale esempio di sostanze che alterano l'escrezione renale, non ha mostrato alcuna interazione con Sonata.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Sebbene gli studi su animali non abbiano mostrato effetti teratogeni o embriotossici, i dati clinici disponibili su Sonata sono insufficienti ad accertarne la sicurezza in gravidanza e allattamento. L'uso di Sonata non è raccomandato durante la gravidanza. Se il medicinale viene prescritto ad una donna potenzialmente fertile, questa deve essere avvertita di contattare il suo medico per la sospensione del medicinale nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta.

Se per assolute necessità mediche, il medicinale viene somministrato durante la fase avanzata della gravidanza o durante il parto a dosi elevate, si possono prevedere sul neonato effetti quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, dovuti all'azione farmacologica del composto.

I bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine e sostanze benzodiazepino-simili in modo cronico durante le ultime fasi della gravidanza possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi da sospensione nel periodo post-natale.

Poichè zaleplon è escreto nel latte materno, Sonata non deve essere somministrato alle madri durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sonata compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e alterazioni della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari il giorno successivo. Nel caso di insufficiente durata del sonno, può aumentare la probabilità di riduzione della vigilanza. Inoltre l'assunzione contemporanea di alcol e altre sostanze che deprimono il SNC può aumentare questo rischio (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda cautela nei pazienti che svolgono compiti che richiedano particolare abilità. I pazienti devono essere informati di non guidare o utilizzare macchinari finché non viene stabilito che la loro capacità non è diminuita.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono amnesia, parestesia, sonnolenza e dismenorrea.

Le frequenze sono definite come

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Molto rari (< 1/10000)

Frequenza non nota (non è possibile una stima in base ai dati disponibili)

All'interno di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Organo/Sistema
(Frequenza)

Reazioni avverse

Affezioni del Sistema Nervoso

Comuni

Non comuni:

amnesia, parestesia, sonnolenza
atassia/incoordinazione, capogiri,
disturbi dell'attenzione, parosmia,
disturbi del linguaggio (disartria,
eloquio inceppato), ipoestesia

Vedere anche sotto in Amnesia

Affezioni dell'apparato visivo

Non comuni:

alterazione visiva, diplopia

Affezioni dell'orecchio e dei labirinti

Non comuni:

iperacusia

Affezioni dell'apparato gastrointestinale

Non comuni:

nausea

Affezioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni

Frequenza non nota

reazione di fotosensibilità
angioedema

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni

anoressia

Affezioni generali e relative alla sede di somministrazione

Non comuni

astenia, malessere

Affezioni del sistema immunitario

Molto rari

reazioni anafilattiche/anafilattoidi

Affezioni epatobiliari

Frequenza non nota

epatotossicità (prevalentemente
descritta come aumento delle
transaminasi)

Affezioni del sistema riproduttivo e della mammella

Comuni

dismenorrea

Affezioni psichiatriche

Non comuni

Frequenza non nota

depersonalizzazione, allucinazioni,
depressione, stato confusionale, apatia
sonnambulismo

Vedere anche sotto in Depressione e reazioni psichiatriche
e "paradosse"

Amnesia

Con i dosaggi terapeutici raccomandati può verificarsi amnesia anterograda, il rischio aumenta a dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono associarsi a comportamento improprio (vedere paragrafo 4.4).

Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili può rendersi manifesta una preesistente depressione.

Reazioni psichiatriche e "paradosse"

E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili possono verificarsi reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, riduzione dell'inibizione, aggressività, pensiero alterato, delirio, collera, incubi notturni, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio, estroversione che sembra non appartenere al carattere ed altre reazioni avverse comportamentali. La comparsa di queste reazioni è più probabile negli anziani.

Dipendenza

L'uso (anche alle dosi terapeutiche) può portare allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può causare fenomeni di sospensione o di rebound (vedere paragrafo 4.4). Può presentarsi dipendenza psichica. Sono stati riportati casi di abuso di benzodiazepine e di farmaci benzodiazepino-simili.

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 riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica sugli effetti di sovradosaggio acuto con Sonata è limitata ed i livelli del sovradosaggio nell'uomo non sono stati determinati.

Come con altre benzodiazepine o altre sostanze benzodiazepino-simili, il sovradosaggio non dovrebbe rappresentare un pericolo di vita a meno che queste non siano state assunte in associazione ad altre sostanze deprimenti il SNC (incluso l'alcool).

Sintomi di sovradosaggio

Il sovradosaggio di benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del sistema nervoso centrale che variano dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono sonnolenza, confusione mentale e letargia, nei casi più gravi, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte. Cromaturia (alterazione del colore delle urine a blu-verde) è stata riportata in caso di sovradosaggio di zaleplon.

Trattamento del sovradosaggio

Nel trattamento del sovradosaggio con qualsiasi farmaco, deve essere tenuto presente che potrebbero essere state assunte più sostanze.

Il trattamento del sovradosaggio di Sonata è in gran parte di supporto. E' generalmente sufficiente porre attenzione alla pervietà delle vie aeree e utilizzare strategie di supporto per la ventilazione e l'emodinamica. Nei casi lievi i pazienti devono dormire mentre viene controllata la funzione respiratoria e circolatoria. L'induzione del vomito non è raccomandata. Nei casi più gravi, l'utilizzo di carbone attivo o della lavanda gastrica può essere utile quando viene effettuato in prossimità dell'ingestione. Inoltre, possono essere necessarie una stabilizzazione della funzione circolatoria ed un

monitoraggio intensivo. Il valore della diuresi forzata o dell'emodialisi nel trattamento del sovradosaggio non è stato determinato.

Studi sugli animali suggeriscono che il flumazenil sia un antagonista di zaleplon e dovrebbe essere tenuto in considerazione nel trattamento del sovradosaggio da Sonata. Comunque, non vi è esperienza clinica con l'uso di flumazenil come antidoto nel sovradosaggio con Sonata.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci benzodiazepino-correlati, codice ATC NO5CF03

Zaleplon è un ipnotico pirazolopirimidinico a struttura diversa da quella delle benzodiazepine e di altri ipnotici. Zaleplon si lega selettivamente al recettore di tipo I delle benzodiazepine.

Il profilo farmacocinetico di zaleplon mostra un rapido assorbimento ed una rapida eliminazione (vedere paragrafo 5.2). La combinazione delle sue caratteristiche di legame selettivo con il sottotipo del recettore, con alta selettività e la bassa affinità per il recettore benzodiazepinico di tipo I, è responsabile delle caratteristiche globali di Sonata.

L'efficacia di Sonata è stata dimostrata sia in studi sul sonno effettuati in laboratorio, utilizzando misurazioni oggettive di polisonnografia (PSG), sia in studi con pazienti ambulatoriali, utilizzando dei questionari per la valutazione del sonno. In questi studi, ai pazienti era stata diagnosticata un'insonnia primaria (psicofisiologica).

Negli studi condotti su pazienti non anziani ambulatoriali, utilizzando 10 mg di Sonata per un periodo fino a 4 settimane, la latenza del sonno è risultata diminuita. Nei pazienti anziani la latenza del sonno è spesso diminuita significativamente con Sonata 5 mg ed è diminuita consistentemente con Sonata 10 mg in confronto al placebo, in studi della durata di 2 settimane. Questa diminuzione della latenza del sonno è risultata significativamente diversa da quella osservata con il placebo. Gli studi della durata di 2 e 4 settimane hanno dimostrato che, con nessun dosaggio di Sonata, si è verificata tolleranza farmacologica.

Negli studi con Sonata, nei quali sono state utilizzate misurazioni oggettive di PSG, Sonata 10 mg si è rivelato più efficace, rispetto al placebo, nel diminuire la latenza del sonno e nell'aumentare la durata del sonno durante la prima metà della notte. Studi controllati, nei quali veniva misurata percentualmente la durata di ciascuna fase del sonno, hanno dimostrato che Sonata non altera le fasi del sonno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Zaleplon è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale, e le concentrazioni massime vengono raggiunte entro 1 ora circa. Almeno il 71% della dose orale somministrata viene assorbita. Zaleplon subisce un metabolismo presistemico che porta ad una biodisponibilità assoluta di circa il 30%.

Distribuzione

Zaleplon è lipofilo ed ha un volume di distribuzione di circa $1,4 \pm 0,3$ l/kg dopo somministrazione endovenosa. Il legame alle proteine plasmatiche in vitro è di circa il 60%, ciò suggerisce un basso rischio di interazione da farmaci dovuto al legame proteico.

Metabolismo

Zaleplon è metabolizzato principalmente dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-zaleplon. Inoltre, zaleplon è

metabolizzato dal CYP3A4 alla forma desetilzaleplon che è ulteriormente metabolizzato dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-desetilzaleplon. I metaboliti ossidativi sono ulteriormente metabolizzati per coniugazione tramite glucuronizzazione. Tutti i metaboliti di zaleplon sono inattivi sia nei modelli comportamentali animali sia nelle prove di attività effettuate in vitro.

Le concentrazioni plasmatiche di zaleplon sono aumentate in modo lineare con la dose e zaleplon non ha mostrato segni di accumulo a seguito di somministrazione fino a 30 mg/giorno. L'emivita di eliminazione di zaleplon è di circa 1 ora.

Escrezione

Zaleplon è escreto sotto forma di metaboliti inattivi, principalmente nelle urine (71%) e nelle feci (17%). Il cinquantasette per cento (57%) della dose è ritrovata nelle urine sotto forma di 5-ossi-zaleplon e del suo metabolita glucuronico, inoltre il 9% viene ritrovato sotto forma di 5-ossi-desetilzaleplon e del suo metabolita glucuronico. Il rimanente dell'escrezione urinaria è costituito da metaboliti minori. La maggior parte dell'escrezione fecale è costituita da 5-ossi-zaleplon.

Insufficienza epatica

Zaleplon è metabolizzato principalmente dal fegato, e subisce un significativo metabolismo presistemico. Di conseguenza la clearance orale di zaleplon è risultata ridotta rispettivamente del 70% e dell'87% in pazienti cirrotici compensati e non compensati, ciò ha portato ad un marcato aumento della C_{max} e dell'AUC medie (fino a 4 e 7 volte in pazienti compensati e non compensati, rispettivamente) se comparate a quelle di soggetti sani. La dose di zaleplon deve essere ridotta in pazienti con danno epatico da lieve a moderato e l'uso di zaleplon non è raccomandato in pazienti con grave compromissione epatica.

Insufficienza renale

La farmacocinetica della somministrazione di una singola dose di zaleplon è stata studiata in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 40 a 89 ml/min) e moderata (da 20 a 39 ml/min), e in pazienti in dialisi. Nei pazienti con un compromissione moderata e in quelli in dialisi c'è stata una riduzione di circa il 23% nel picco della concentrazione plasmatica se comparati ai volontari sani. L'ampiezza dell'esposizione a zaleplon era simile in tutti i gruppi. Non è quindi necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Zaleplon non è stato adeguatamente studiato in pazienti con grave compromissione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

In linea con gli effetti osservati con altri composti che si legano ai recettori per le benzodiazepine, sono stati rilevati aumenti reversibili del peso del fegato e delle ghiandole surrenali solo dopo somministrazione orale ripetuta di multipli elevati della dose terapeutica massima. A queste dosi in uno studio a 3 mesi in cani prepuberi è stata osservata una significativa riduzione del peso sia della prostata che dei testicoli.

Tossicità riproduttiva

In uno studio di fertilità e capacità riproduttiva nei ratti, sono state osservate mortalità e diminuita fertilità in maschi e femmine ad una dose orale di zaleplon di 100 mg/kg/die (equivalente a 49 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 20 mg su una base mg/m^2). Studi di follow-up hanno indicato che la fertilità compromessa era dovuta ad un effetto sulla femmina.

In studi sullo sviluppo embriofetale, la somministrazione orale di zaleplon fino a 100 mg/kg/die e 50 mg/kg/die, rispettivamente, a ratti e conigli gravidi (equivalenti a 49 (ratto) e 48 (coniglio) volte la MRHD di 20 mg su una base mg/m^2) non ha prodotto dimostrazioni di teratogenicità. La crescita pre- e postnatale dei ratti era ridotta alla dose tossica per la madre di 100 mg/kg/die. La dose senza effetto sulla crescita della prole nel ratto è stata di 10 mg/kg (pari a 5 volte la MRHD su una base mg/m^2). Nessun effetto avverso sullo sviluppo embriofetale è stato osservato nei conigli.

In uno studio di sviluppo pre- e postnatale nel ratto, sono stati osservati aumento dei nati morti e della mortalità postnatale, e diminuita crescita e sviluppo fisico, nella prole di femmine trattate con dosi di 7 mg/kg/die o maggiori che non provocano tossicità per le madri. La dose senza effetto sullo sviluppo postnatale è stata di 1 mg/kg/die (equivalente a 0,5 volte la MRHD su una base mg/m²). In un successivo studio di cross-fostering, gli effetti avversi sulla vitalità e la crescita della prole sembravano derivare dall'esposizione a zaleplon sia in utero che durante l'allattamento.

Carcinogenicità

La somministrazione orale di zaleplon a ratti per 104 settimane consecutive a livelli di dosaggio fino a 20 mg/kg/die non ha provocato una tumorigenicità composto-correlata. La somministrazione orale di zaleplon a topi per 65 o 104 settimane consecutive a livelli elevati di dosaggio (≥ 100 mg/kg/die) ha provocato un aumento statisticamente significativo nei tumori epatici benigni ma non in quelli maligni. L'aumentata incidenza dei tumori epatici benigni nel topo è stato probabilmente un evento di tipo adattativo.

Nel complesso, i risultati degli studi preclinici non suggeriscono alcun rischio significativo circa la sicurezza dell'uso di Sonata alle dosi raccomandate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della capsula
Cellulosa microcristallina,
amido pregelatinizzato,
silicone diossido,
sodio lauril solfato,
magnesio stearato,
lattosio monoidrato,
indigo carmine (E132),
titanio diossido (E171).

Involucro della capsula:
gelatina,
titanio diossido (E171),
ossido di ferro rosso (E172),
ossido di ferro giallo (E172),
ossido di ferro nero (E172),
sodio lauril solfato,

Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro dorato SB-3002):
shellac,
ammonio idrossido,
ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC alluminio, da 7, 10 e 14 capsule, con singoli alveoli per capsula. Potrebbero non essere commercializzate tutte le confezioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Sonata è stato studiato in modo tale che se il contenuto di una capsula è dissolto in un liquido, questo cambia colore e diviene opaco.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/102/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Marzo 1999

Data del rinnovo: 12 Marzo 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dettagliate informazioni su questo farmaco sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sonata 10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 10 mg di zaleplon.
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 49 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.
Le capsule hanno un involucro duro di colore bianco opaco con il dosaggio "10 mg".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sonata è indicato per il trattamento di pazienti con insonnia che hanno difficoltà ad addormentarsi. E' indicato soltanto quando il disturbo è grave, invalidante o causa di problemi estremamente gravi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Negli adulti, la dose raccomandata è di 10 mg.

Il trattamento deve essere il più breve possibile, con una durata massima di due settimane.

Sonata può essere preso immediatamente prima di andare a letto oppure dopo che il paziente si sia coricato ed incontri difficoltà ad addormentarsi. Poiché l'assunzione a stomaco pieno ritarda di circa 2 ore il tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica, Sonata non deve essere assunto insieme o immediatamente prima del cibo.

La dose giornaliera totale di Sonata non deve superare i 10 mg in qualsiasi paziente. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

Anziani

I pazienti anziani potrebbero essere sensibili agli effetti degli ipnotici; pertanto la dose raccomandata è di 5 mg di Sonata.

Pazienti pediatrici

Sonata è controindicato nei bambini ed adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedi paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

Poiché la clearance risulta ridotta, i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata devono essere trattati con Sonata 5 mg. In caso di compromissione epatica severa, vedi paragrafo 4.3.

Insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, in quanto la farmacocinetica di Sonata non è alterata in questi pazienti. È controindicato nella grave insufficienza renale (vedi paragrafo 4.3.).

4.3 Controindicazioni

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

Grave insufficienza epatica

Grave insufficienza renale

Sindrome dell' apnea nel sonno

Miastenia grave

Insufficienza respiratoria grave

Bambini e adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti che assumono sedativi-ipnotici sono stati segnalati comportamenti complessi come guida durante il sonno (guida durante uno stato di veglia parziale dopo ingestione di un sedativo ipnotico, con amnesia dell'evento). Tali eventi possono manifestarsi sia in chi fa uso da poco tempo di sedativi ipnotici, sia in chi li utilizza da molto tempo. Sebbene comportamenti come la guida durante il sonno possano manifestarsi con il solo uso di un sedativo ipnotico alle dosi terapeutiche, l'assunzione di alcool e altri deprimenti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) concomitante con quella di sedativi ipnotici sembra aumentare il rischio di tali comportamenti, così come può anche avvenire se si supera la dose massima raccomandata. Nei pazienti in cui si manifestino episodi di guida durante il sonno è raccomandata la sospensione di Zaleplon, poichè ciò costituisce un rischio per il paziente stesso e per la comunità. In pazienti in stato di veglia parziale dopo aver assunto un sedativo ipnotico sono anche stati riportati altri comportamenti complessi (ad esempio preparare e mangiare del cibo, telefonare, avere rapporti sessuali). Come avviene per la guida durante il sonno, i pazienti solitamente non ricordano tali eventi.

Con l'uso dei sedativi-ipnotici, compreso Zaleplon, sono state riportate gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Casi di angioedema che coinvolgono la lingua, la glottide o la laringe sono stati riportati in pazienti dopo la prima o le successive dosi di sedativi ipnotici, compreso Zaleplon. Alcuni pazienti che assumono sedativi ipnotici hanno manifestato ulteriori sintomi quali dispnea, occlusione della faringe, o nausea e vomito. Alcuni pazienti hanno avuto bisogno di una terapia medica di emergenza. Se l'angioedema interessa la lingua, la glottide o la laringe, l'eventuale ostruzione delle vie respiratorie può essere fatale. I pazienti che manifestino angioedema a seguito di trattamento con Zaleplon non dovrebbero fare più uso del farmaco.

L'insonnia può rappresentare il sintomo di un disturbo fisico o psichiatrico sottostante. L'insonnia che persiste o peggiora dopo un breve ciclo di trattamento con zaleplon può indicare la necessità di riesaminare il paziente.

A causa della breve emivita plasmatica di Zaleplon, deve essere presa in considerazione una terapia alternativa nel caso si verifichi risveglio mattutino precoce. I pazienti devono essere informati di non assumere una seconda dose in una stessa notte.

La somministrazione contemporanea di Sonata con prodotti medicinali che influenzano il CYP3A4 causa modifiche delle concentrazioni plasmatiche di zaleplon. (vedere paragrafo 4.5).

L'assunzione concomitante di alcol non è raccomandata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il prodotto viene assunto in associazione con alcol, questo può influenzare la capacità di guidare o utilizzare macchinari il giorno successivo (vedere paragrafo 4.7).

Tolleranza

Dopo l'uso ripetuto per poche settimane può verificarsi una perdita di efficacia degli effetti ipnotici delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili a breve durata d'azione.

Dipendenza

L'uso delle sostanze benzodiazepiniche e benzodiazepino-simili può portare alla dipendenza fisica e

psichica. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione della dose e della durata della terapia ed è maggiore nei pazienti con precedenti di abuso di alcool e di farmaci. Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata da sintomi da sospensione. Questi possono comprendere cefalea, dolore muscolare, ansia estrema, tensione, agitazione, confusione ed irritabilità. In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: dissociazione dalla realtà, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore ed al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici. Durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati casi di dipendenza associata all'uso di zaleplon, prevalentemente in combinazione con altri agenti psicotropi.

Ricomparsa di insonnia e ansia

Alla sospensione del trattamento può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con una sostanza benzodiazepinica o simil-benzodiazepinica. Questa può essere accompagnata da altre reazioni che includono variazioni dell'umore, ansia o disturbi del sonno e irrequietezza.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) e non deve superare le due settimane. Tale periodo non deve essere prolungato senza un riesame clinico del paziente.

Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata. È importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità di ricomparsa dei fenomeni, riducendo così l'ansia nel caso si verificassero tali sintomi alla sospensione del trattamento.

Memoria e alterazioni psicomotorie

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili possono indurre amnesia anterograde e alterazioni psicomotorie. Tali condizioni si verificano più frequentemente fino a parecchie ore dopo l'ingestione del prodotto. Per ridurre il rischio, i pazienti non devono intraprendere attività che richiedano una coordinazione psicomotoria per almeno 4 ore o più dopo aver assunto Sonata (vedere paragrafo 4.7).

Reazioni psichiatriche e "paradosse"

È noto che durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili si verificano reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, riduzione dell'inibizione, aggressività, pensiero alterato, delirio, collera, incubi notturni, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio, estroversione che sembra non appartenere al carattere ed altri effetti comportamentali. Queste reazioni possono essere farmaco-indotte, spontanee dall'origine, o il risultato di un disturbo fisico o psichiatrico sottostante. La comparsa di queste reazioni è più probabile negli anziani. Nel caso ciò si verificasse, l'uso di questo prodotto deve essere sospeso. Qualsiasi nuovo segno o sintomo comportamentale richiede una valutazione accurata ed immediata.

Gruppi particolari di pazienti

Alcool e abuso di farmaci

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili devono essere usate con estrema cautela nei pazienti con precedenti di abuso di alcool o di farmaci.

Insufficienza epatica

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono indicate nei pazienti con insufficienza epatica grave in quanto questi farmaci possono far precipitare un'encefalopatia (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata la biodisponibilità di zaleplon è aumentata a causa della ridotta clearance e pertanto in questi pazienti è necessario modificare la dose.

Insufficienza renale

Sonata non è indicato nei pazienti con grave insufficienza renale poiché mancano adeguati studi a

riguardo. Nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale il profilo farmacocinetico di zaleplon non si discosta significativamente da quello dei soggetti sani. Perciò non è richiesto alcun adeguamento posologico in questi pazienti.

Insufficienza respiratoria

I medicinali sedativi devono essere prescritti con cautela a pazienti con insufficienza respiratoria cronica.

Psicosi

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non sono raccomandate per il trattamento primario delle malattie psicotiche.

Depressione

Le benzodiazepine e le sostanze benzodiazepino-simili non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia associata alla depressione (in tali pazienti potrebbero aumentare i suicidi). Inoltre, a causa dell'aumentato rischio di sovradosaggio intenzionale in pazienti con depressione in generale, la quantità di un medicinale, incluso zaleplon, prescritta per questi pazienti deve essere mantenuta al minimo necessario.

Sonata contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si sconsiglia l'assunzione contemporanea di alcool. L'effetto sedativo può essere aumentato se il farmaco è usato in associazione all'alcool che può influenzare la capacità di guidare o usare macchinari il giorno successivo (vedi paragrafo 4.7).

L'associazione con altri farmaci che agiscono sul SNC deve essere tenuta in conto. In caso di uso concomitante di antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, agenti antidepressivi, analgesici narcotici, medicinali anti-epilettici, anestetici e antistaminici sedativi può verificarsi un aumento della sedazione a livello centrale. L'assunzione contemporanea di zaleplon con questi farmaci può aumentare il rischio di sonnolenza il giorno successivo, determinando anche una ridotta capacità di guidare (vedere paragrafo 4.7).

La somministrazione concomitante di una singola dose di zaleplon 10 mg e venlafaxina (a rilascio prolungato) 75 mg o 150 mg al giorno non influisce sulla memoria (rievoazione verbale immediata e ritardata) o sul rendimento psicomotorio (digit symbol substitution test). In aggiunta, non sono state riportate interazioni farmacocinetiche tra zaleplon e venlafaxina (a rilascio prolungato).

Nel caso di analgesici narcotici può verificarsi un aumento del senso di euforia che determina un aumento della dipendenza fisica.

La difenidramina è descritta essere un debole inibitore dell'aldeide ossidasi nel fegato di ratto, ma non sono noti i suoi effetti inibitori sul fegato umano. Non ci sono interazioni farmacocinetiche tra zaleplon e difenidramina in seguito alla somministrazione di una singola dose (10 mg e 50 mg, rispettivamente) di ciascun medicinale. Tuttavia, poiché entrambi questi composti hanno effetti sul SNC, è possibile un effetto farmacodinamico additivo.

La cimetidina, un inibitore moderato non specifico di diversi enzimi epatici inclusi sia l'aldeide ossidasi che il CYP3A4, ha prodotto un aumento dell'85% nelle concentrazioni plasmatiche di zaleplon poiché ha inibito sia l'enzima primario (aldeide ossidasi) che quello secondario (CYP3A4) responsabili del metabolismo di zaleplon. Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare contemporaneamente cimetidina e Sonata.

La somministrazione contemporanea di Sonata con una dose singola di 800 mg di eritromicina, un

forte inibitore selettivo del CYP3A4, ha determinato un aumento del 34% delle concentrazioni plasmatiche di zaleplon. Un aggiustamento del dosaggio abituale di Sonata non è considerato necessario, ma i pazienti devono essere avvertiti che gli effetti sedativi potrebbero aumentare.

Al contrario, la rifampicina, un forte induttore di numerosi enzimi epatici, incluso il CYP3A4 ha ridotto di quattro volte la concentrazione plasmatica di zaleplon. La somministrazione contemporanea di Sonata con induttori del CYP3A4 quali rifampicina, carbamazepina e fenobarbitone può portare ad una riduzione dell'efficacia di zaleplon.

Sonata non ha influenzato i profili farmacocinetici e farmacodinamici di digossina e warfarin, due sostanze con un ristretto indice terapeutico. Inoltre, l'ibuprofene, quale esempio di sostanze che alterano l'escrezione renale, non ha mostrato alcuna interazione con Sonata.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Sebbene gli studi su animali non abbiano mostrato effetti teratogeni o embriotossici, i dati clinici disponibili su Sonata sono insufficienti ad accertarne la sicurezza in gravidanza e allattamento. L'uso di Sonata non è raccomandato durante la gravidanza. Se il medicinale viene prescritto ad una donna potenzialmente fertile, questa deve essere avvertita di contattare il suo medico per la sospensione del medicinale nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta.

Se per assolute necessità mediche, il medicinale viene somministrato durante la fase avanzata della gravidanza o durante il parto a dosi elevate, si possono prevedere sul neonato effetti quali ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, dovuti all'azione farmacologica del composto.

I bambini nati da madri che assumevano benzodiazepine e sostanze benzodiazepino-simili in modo cronico durante le ultime fasi della gravidanza possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono essere a rischio di sviluppare sintomi da sospensione nel periodo post-natale.

Poichè zaleplon è escreto nel latte materno, Sonata non deve essere somministrato alle madri durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sonata compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e alterazioni della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari il giorno successivo. Nel caso di insufficiente durata del sonno, può aumentare la probabilità di riduzione della vigilanza. Inoltre l'assunzione contemporanea di alcol e altre sostanze che deprimono il SNC può aumentare questo rischio (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda cautela nei pazienti che svolgono compiti che richiedano particolare abilità. I pazienti devono essere informati di non guidare o utilizzare macchinari finché non viene stabilito che la loro capacità non è diminuita.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono amnesia, parestesia, sonnolenza e dismenorrea.

Le frequenze sono definite come

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Molto rari ($< 1/10000$)

Frequenza non nota (non è possibile una stima in base ai dati disponibili)

All'interno di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Organo/Sistema
(Frequenza)

Reazioni avverse

Affezioni del Sistema Nervoso

Comuni

Non comuni:

amnesia, parestesia, sonnolenza
atassia/incoordinazione, capogiri,
disturbi dell'attenzione, parosmia,
disturbi del linguaggio (disartria,
eloquio inceppato), ipoestesia

Vedere anche sotto in Amnesia

Affezioni dell'apparato visivo

Non comuni:

alterazione visiva, diplopia

Affezioni dell'orecchio e dei labirinti

Non comuni:

iperacusia

Affezioni dell'apparato gastrointestinale

Non comuni:

nausea

Affezioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni

Frequenza non nota

reazione di fotosensibilità
angioedema

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni

anoressia

Affezioni generali e relative alla sede di somministrazione

Non comuni

astenia, malessere

Affezioni del sistema immunitario

Molto rari

reazioni anafilattiche/anafilattoidi

Affezioni epatobiliari

Frequenza non nota

epatotossicità (prevalentemente
descritta come aumento delle
transaminasi)

Affezioni del sistema riproduttivo e della mammella

Comuni

dismenorrea

Affezioni psichiatriche

Non comuni

depersonalizzazione, allucinazioni, depressione, stato confusionale, apatia sonnambulismo

Frequenza non nota

Vedere anche sotto in Depressione e reazioni psichiatriche e “paradosse”

Amnesia

Con i dosaggi terapeutici raccomandati può verificarsi amnesia anterograda, il rischio aumenta a dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono associarsi a comportamento improprio (vedere paragrafo 4.4).

Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili può rendersi manifesta una preesistente depressione.

Reazioni psichiatriche e "paradosse"

E' noto che durante l'uso di benzodiazepine o sostanze benzodiazepino-simili possono verificarsi reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, riduzione dell'inibizione, aggressività, pensiero alterato, delirio, collera, incubi notturni, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, comportamento improprio, estroversione che sembra non appartenere al carattere ed altre reazioni avverse comportamentali. La comparsa di queste reazioni è più probabile negli anziani.

Dipendenza

L'uso (anche alle dosi terapeutiche) può portare allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può causare fenomeni di sospensione o di rebound (vedere paragrafo 4.4). Può presentarsi dipendenza psichica. Sono stati riportati casi di abuso di benzodiazepine e di farmaci benzodiazepino-simili.

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 riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica sugli effetti di sovradosaggio acuto con Sonata è limitata ed i livelli del sovradosaggio nell'uomo non sono stati determinati.

Come con altre benzodiazepine o altre sostanze benzodiazepino-simili, il sovradosaggio non dovrebbe rappresentare un pericolo di vita a meno che queste non siano state assunte in associazione ad altre sostanze deprimenti il SNC (incluso l'alcool).

Sintomi di sovradosaggio

Il sovradosaggio di benzodiazepine o di sostanze benzodiazepino-simili si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del sistema nervoso centrale che variano dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono sonnolenza, confusione mentale e letargia, nei casi più gravi, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte. Cromaturia (alterazione del colore delle urine a blu-verde) è stata riportata in caso di sovradosaggio di zaleplon.

Trattamento del sovradosaggio

Nel trattamento del sovradosaggio con qualsiasi farmaco, deve essere tenuto presente che potrebbero essere state assunte più sostanze.

Il trattamento del sovradosaggio di Sonata è in gran parte di supporto. E' generalmente sufficiente porre attenzione alla pervietà delle vie aeree e utilizzare strategie di supporto per la ventilazione e l'emodinamica. Nei casi lievi i pazienti devono dormire mentre viene controllata la funzione respiratoria e circolatoria. L'induzione del vomito non è raccomandata. Nei casi più gravi, l'utilizzo di carbone attivo o della lavanda gastrica può essere utile quando viene effettuato in prossimità dell'ingestione. Inoltre, possono essere necessarie una stabilizzazione della funzione circolatoria ed un monitoraggio intensivo.

Il valore della diuresi forzata o dell'emodialisi nel trattamento del sovradosaggio non è stato determinato.

Studi sugli animali suggeriscono che il flumazenil sia un antagonista di zaleplon e dovrebbe essere tenuto in considerazione nel trattamento del sovradosaggio da Sonata. Comunque, non vi è esperienza clinica con l'uso di flumazenil come antidoto nel sovradosaggio con Sonata.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci benzodiazepino-correlati, codice ATC NO5CF03

Zaleplon è un ipnotico pirazolopirimidinico a struttura diversa da quella delle benzodiazepine e di altri ipnotici.. Zaleplon si lega selettivamente al recettore di tipo I delle benzodiazepine.

Il profilo farmacocinetico di zaleplon mostra un rapido assorbimento ed una rapida eliminazione (vedere paragrafo 5.2). La combinazione delle sue caratteristiche di legame selettivo con il sottotipo del recettore, con alta selettività e la bassa affinità per il recettore benzodiazepinico di tipo I, è responsabile delle caratteristiche globali di Sonata.

L'efficacia di Sonata è stata dimostrata sia in studi sul sonno effettuati in laboratorio, utilizzando misurazioni oggettive di polisonnografia (PSG), sia in studi con pazienti ambulatoriali, utilizzando dei questionari per la valutazione del sonno. In questi studi, ai pazienti era stata diagnosticata un'insonnia primaria (psicofisiologica).

Negli studi condotti su pazienti non anziani ambulatoriali, utilizzando 10 mg di Sonata per un periodo fino a 4 settimane, la latenza del sonno è risultata diminuita. Nei pazienti anziani la latenza del sonno è spesso diminuita significativamente con Sonata 5 mg ed è diminuita consistentemente con Sonata 10 mg in confronto al placebo, in studi della durata di 2 settimane. Questa diminuzione della latenza del sonno è risultata significativamente diversa da quella osservata con il placebo. Gli studi della durata di 2 e 4 settimane hanno dimostrato che, con nessun dosaggio di Sonata, si è verificata tolleranza farmacologica.

Negli studi con Sonata, nei quali sono state utilizzate misurazioni oggettive di PSG, Sonata 10 mg si è rivelato più efficace, rispetto al placebo, nel diminuire la latenza del sonno e nell'aumentare la durata del sonno durante la prima metà della notte. Studi controllati, nei quali veniva misurata percentualmente la durata di ciascuna fase del sonno, hanno dimostrato che Sonata non altera le fasi del sonno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Zaleplon è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale, e le concentrazioni massime vengono raggiunte entro 1 ora circa. Almeno il 71% della dose orale

somministrata viene assorbita. Zaleplon subisce un metabolismo presistemico che porta ad una biodisponibilità assoluta di circa il 30%.

Distribuzione

Zaleplon è lipofilo ed ha un volume di distribuzione di circa $1,4 \pm 0,3$ l/kg dopo somministrazione endovenosa. Il legame alle proteine plasmatiche in vitro è di circa il 60%, ciò suggerisce un basso rischio di interazione da farmaci dovuto al legame proteico.

Metabolismo

Zaleplon è metabolizzato principalmente dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-zaleplon. Inoltre, zaleplon è metabolizzato dal CYP3A4 alla forma desetilzaleplon che è ulteriormente metabolizzato dall'aldeide ossidasi in 5-ossi-desetilzaleplon. I metaboliti ossidativi sono ulteriormente metabolizzati per coniugazione tramite glucuronizzazione. Tutti i metaboliti di zaleplon sono inattivi sia nei modelli comportamentali animali sia nelle prove di attività effettuate in vitro.

Le concentrazioni plasmatiche di zaleplon sono aumentate in modo lineare con la dose e zaleplon non ha mostrato segni di accumulo a seguito di somministrazione fino a 30 mg/giorno. L'emi-vita di eliminazione di zaleplon è di circa 1 ora.

Escrezione

Zaleplon è escreto sotto forma di metaboliti inattivi, principalmente nelle urine (71%) e nelle feci (17%). Il cinquantasette per cento (57%) della dose è ritrovata nelle urine sotto forma di 5-ossi-zaleplon e del suo metabolita glucuronico, inoltre il 9% viene ritrovato sotto forma di 5-ossi-desetilzaleplon e del suo metabolita glucuronico. Il rimanente dell'escrezione urinaria è costituito da metaboliti minori. La maggior parte dell'escrezione fecale è costituita da 5-ossi-zaleplon.

Insufficienza epatica

Zaleplon è metabolizzato principalmente dal fegato, e subisce un significativo metabolismo presistemico. Di conseguenza la clearance orale di zaleplon è risultata ridotta rispettivamente del 70% e dell'87% in pazienti cirrotici compensati e non compensati, ciò ha portato ad un marcato aumento della C_{max} e dell'AUC medie (fino a 4 e 7 volte in pazienti compensati e non compensati, rispettivamente) se comparate a quelle di soggetti sani. La dose di zaleplon deve essere ridotta in pazienti con danno epatico da lieve a moderato e l'uso di zaleplon non è raccomandato in pazienti con grave compromissione epatica.

Insufficienza renale

La farmacocinetica della somministrazione di una singola dose di zaleplon è stata studiata in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 40 a 89 ml/min) e moderata (da 20 a 39 ml/min), e in pazienti in dialisi. Nei pazienti con un compromissione moderata e in quelli in dialisi c'è stata una riduzione di circa il 23% nel picco della concentrazione plasmatica se comparati ai volontari sani. L'ampiezza dell'esposizione a zaleplon era simile in tutti i gruppi. Non è quindi necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Zaleplon non è stato adeguatamente studiato in pazienti con grave compromissione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

In linea con gli effetti osservati con altri composti che si legano ai recettori per le benzodiazepine, sono stati rilevati aumenti reversibili del peso del fegato e delle ghiandole surrenali solo dopo somministrazione orale ripetuta di multipli elevati della dose terapeutica massima. A queste dosi in uno studio a 3 mesi in cani prepuberi è stata osservata una significativa riduzione del peso sia della prostata che dei testicoli è stato osservato in uno studio a 3 mesi in cani prepuberi.

Tossicità riproduttiva

In uno studio di fertilità e capacità riproduttiva nei ratti, sono state osservate mortalità e diminuita fertilità in maschi e femmine ad una dose orale di zaleplon di 100 mg/kg/die (equivalente a 49 volte la

dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 20 mg su una base mg/m²). Studi di follow-up hanno indicato che la fertilità compromessa era dovuta ad un effetto sulla femmina.

In studi sullo sviluppo embriofetale, la somministrazione orale di zaleplon fino a 100 mg/kg/die e 50 mg/kg/die, rispettivamente, a ratti e conigli gravidi (equivalenti a 49 (ratto) e 48 (coniglio) volte la MRHD di 20 mg su una base mg/m²) non ha prodotto dimostrazioni di teratogenicità. La crescita pre- e postnatale dei ratti era ridotta alla dose tossica per la madre di 100 mg/kg/die. La dose senza effetto sulla crescita della prole nel ratto è stata di 10 mg/kg (pari a 5 volte la MRHD su una base mg/m²). Nessun effetto avverso sullo sviluppo embriofetale è stato osservato nei conigli.

In uno studio di sviluppo pre- e postnatale nel ratto, sono stati osservati aumento dei nati morti e della mortalità postnatale, e diminuita crescita e sviluppo fisico, nella prole di femmine trattate con dosi di 7 mg/kg/die o maggiori che non provocano tossicità per le madri. La dose senza effetto sullo sviluppo postnatale è stata di 1 mg/kg/die (equivalente a 0,5 volte la MRHD su una base mg/m²). In un successivo studio di cross-fostering, gli effetti avversi sulla vitalità e la crescita della prole sembravano derivare dall'esposizione a zaleplon sia in utero che durante l'allattamento.

Carcinogenicità

La somministrazione orale di zaleplon a ratti per 104 settimane consecutive a livelli di dosaggio fino a 20 mg/kg/die non ha provocato una tumorigenicità composto-correlata. La somministrazione orale di zaleplon a topi per 65 o 104 settimane consecutive a livelli elevati di dosaggio (≥100mg/kg/die) ha provocato un aumento statisticamente significativo nei tumori epatici benigni ma non in quelli maligni. L'aumentata incidenza dei tumori epatici benigni nel topo è stato probabilmente un evento di tipo adattativo.

Nel complesso, i risultati degli studi preclinici non suggeriscono alcun rischio significativo circa la sicurezza dell'uso di Sonata alle dosi raccomandate nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Interno della capsula
Cellulosa microcristallina,
amido pregelatinizzato,
silicone diossido,
sodio lauril solfato,
magnesio stearato,
lattosio monoidrato,
indigo carmine (E132),
titanio biossido (E171).

Involucro della capsula:
gelatina,
titanio diossido (E171),
sodio lauril solfato,

Gli inchiostri di stampa sull'involucro contengono (inchiostro rosa SW-1105):

shellac,
titanio diossido (E171),
idrossido di ammonio,
ossido di ferro rosso (E172),
ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC alluminio, da 7, 10 e 14 capsule, con singoli alveoli per capsula. Potrebbero non essere commercializzate tutte le confezioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Sonata è stato studiato in modo tale che se il contenuto di una capsula è dissolto in un liquido, questo cambia colore e diviene opaco.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda AB
Pipers väg 2A
170 09 Solna
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/102/004-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Marzo 1999

Data del rinnovo: 12 Marzo 2009

DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dettagliate informazioni su questo farmaco sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Colonia
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par.7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non applicabile

**ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco