

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRANQUIRIT 5 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml (25 gocce) di soluzione contiene 5 mg di diazepam

Eccipienti con effetti noti:

Etanolo	80,9 mg/ml
Glicole propilenico	600 mg/ml
Saccarina sodica	25 mg/ml

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. Insonnia. Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

La dose massima non deve essere superata.

Il paziente deve essere controllato regolarmente all'inizio del trattamento per diminuire, se necessario, la dose o la frequenza dell'assunzione per prevenire l'iperdosaggio dovuto all'accumulo.

Posologia

Gocce (1 ml = 25 gocce = 5 mg)

La posologia va adattata caso per caso. Le gocce vanno diluite in acqua o in altra bevanda.

Adulti: la dose singola da ripetere 2-3 volte al giorno è di 15-25 gocce.

Popolazione pediatrica: da 1 a 3 anni: 1-6 mg (5-30 gocce) pro die; da 4 a 14 anni: 4-12 mg (20-60 gocce) pro die

Anziani, soggetti debilitati, pazienti con funzione epatica e/o renale alterata: in questi pazienti è opportuna la somministrazione di dosi singole di 2 mg (10 gocce) che si possono eventualmente ripetere 2-3 volte al giorno.

Periodo di somministrazione

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa

Il trattamento deve essere il più breve possibile. Il paziente dovrebbe essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato deve essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento, generalmente, non dovrebbe superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso, ciò non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Insonnia

Il trattamento deve essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino ad un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso ciò non dovrebbe avvenire senza rivalutazione delle condizioni del paziente.

Il farmaco deve essere assunto al momento di coricarsi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alle benzodiazepine,
- Miastenia grave,
- Grave insufficienza respiratoria,
- Grave insufficienza epatica,
- Sindrome da apnea notturna.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, la posologia del diazepam va fissata in limiti prudenziali nei pazienti anziani o debilitati ed in quelli con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) o con insufficienza cardio-respiratoria.

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico per evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione.

In caso di trattamento di durata 8-12 settimane, è consigliabile procedere a controlli del quadro ematico e della

funzione epatica.

Tolleranza

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

Dipendenza

L'uso delle 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 alcol.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o scosse epilettiche.

Insonnia ed ansia di rimbalzo

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con una benzodiazepina ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno.

Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

Durata del trattamento

La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile (v. anche sezione "Posologia e modo di somministrazione") a seconda dell'indicazione, ma non dovrebbe superare le quattro settimane per l'insonnia e otto-dodici settimane nel caso di ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non dovrebbe avvenire senza una rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.

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

E' importante avvisare il paziente che il diazepam è una benzodiazepina a lunga durata di azione pertanto è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con una durata di azione breve poiché possono presentarsi sintomi da astinenza.

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 "Effetti indesiderati").

Reazioni psichiatriche e paradosse

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

Gruppi particolari di pazienti

Le benzodiazepine non dovrebbero essere date ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere "Posologia e modo di somministrazione"). Egualmente, una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono precipitare l'encefalopatia.

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica. Le benzodiazepine non dovrebbero essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).

Le benzodiazepine dovrebbero essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcol.

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Tranquirit ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi la prescrizione concomitante di medicinali sedativi, quali le benzodiazepine, come Tranquirit, con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali opzioni di trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Tranquirit in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5)

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

TRANQUIRIT contiene etanolo (alcol), glicole propilenico e sodio.

Questo medicinale contiene 81,4 mg di **etanolo** in 25 gocce, che è equivalente a 0,1 ml di etanolo in 1 ml di Tranquirit. 25 gocce di Tranquirit sono equivalenti a circa 2 ml di birra e a meno di 1ml di vino.

Potrebbero verificarsi alcuni effetti nei bambini piccoli o sottopeso, per esempio sentirsi assonnati. La co-somministrazione con medicinali contenenti per es. glicole propilenico o etanolo possono portare all'accumulo di etanolo e indurre effetti avversi, in particolare nei bambini piccoli con attività metabolica bassa o immatura.

Questo medicinale contiene 120 mg di **glicole propilenico** in 5 gocce. La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei bambini con meno di 5 anni di età. Sebbene glicole propilenico non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di glicole propilenico a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso. Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a glicole propilenico come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole (23 mg) di **sodio** per dose massima (75 gocce), cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'assunzione concomitante con alcol va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcol. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare autoveicoli o usare macchinari.

Associazione con i depressivi del SNC: l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi.

Nel caso di analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente il citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine.

Oppioidi: l'uso concomitante di medicinali sedativi, quali le benzodiazepine, come Tranquirit, con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitate. (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza. Nel periodo successivo il farmaco deve essere somministrato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico.

Se il farmaco viene prescritto a una donna in età fertile, questa deve essere avvertita di contattare il medico per la sospensione del trattamento, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere gravida.

Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco.

Inoltre, i neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo post-natale.

Poiché il principio attivo diazepam passa nel latte materno è opportuno interrompere l'allattamento al seno se il prodotto deve essere preso regolarmente.

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

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare autoveicoli o utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (v. anche sezione "Interazioni").

4.8 Effetti indesiderati

Sonnolenza durante il giorno, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, sdoppiamento della visione. Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni. Sono state segnalate occasionalmente altre reazioni avverse che comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido e reazioni a carico della cute; in rari casi: disartrie, ipotensione, costipazione, incontinenza o ritenzione urinaria, ittero e nausea.

Amnesia

Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici, il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento. (v. "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato di depressione preesistente.

Le benzodiazepine possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili negli anziani e nei bambini.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (v. "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). Si può verificare dipendenza psichica. Sono stati riportati casi di abuso.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva non dovrebbe rappresentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri depressivi del SNC (incluso l'alcol).

Come 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 1 ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale dovrebbe essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza.

L'iperdosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del SNC, che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Il "Flumazenil" può essere utile come antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, ansiolitici, derivati benzodiazepinici, Codice ATC: N05BA01.

Il diazepam agisce sul sistema limbico, sul talamo e sull'ipotalamo esplicando un effetto sedativo.

Rispetto al clordiazepossido, come benzodiazepinico di riferimento, il diazepam produce nel topo un effetto tranquillante, miorilassante e anticonvulsivo da 5 a 10 volte superiore; è più potente nell'indurre effetti miolitici nel topo e nel prevenire la rigidità da decerebrazione e nel deprimere il sistema limbico nel gatto; presenta un pari effetto addomesticante nella scimmia e decondizionante nel ratto; meno potente, invece, sull'aggressività del ratto settale.

In clinica ha un effetto miorilassante e tranquillante superiore a quello del clordiazepossido e un notevole effetto antiepilettico ed ipnotico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Somministrato per os, il diazepam viene rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima entro 30-90 minuti.

Il legame con le proteine sieriche è del 95% circa.

Il tempo di dimezzamento è intorno alle 32 ore e, a seguito di somministrazione orale quotidiana di 10 mg, il livello di equilibrio si raggiunge al quinto giorno.

Il diazepam viene rapidamente metabolizzato in N-dimetildiazepam e quindi in oxazepam, metaboliti attivi; l'eliminazione avviene prevalentemente per via renale sotto forma coniugata inattiva.

Il volume di distribuzione del diazepam è 1,1 l/Kg.

L'eliminazione può essere rallentata negli anziani, nei neonati prematuri e nei pazienti con malattie epatiche o renali.

Il diazepam, come le altre benzodiazepine, passa nel latte materno e supera la barriera ematoplacentare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ del diazepam somministrato per via orale è di 720 mg/kg nel topo e di 1240 mg/kg nel ratto.

La somministrazione protratta per 50 giorni di 2,5 mg/kg nel ratto e rispettivamente di 2,5 mg/kg e 12,5 mg/kg nel topo non ha provocato mortalità.

Alcuni studi hanno messo in evidenza che l'impiego di benzodiazepine, e quindi di diazepam, nel primo trimestre

di gravidanza può aumentare il rischio di malformazioni congenite. Il prodotto non va pertanto impiegato nei primi tre mesi di gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo, glicerolo, glicole propilenico, saccarina sodica, limone essenza e acqua distillata.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio in cartoncino con flacone in vetro da 20 ml dotato di tappo con chiusura di sicurezza.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Modo d'impiego del flacone contagocce

Per erogare la dose corretta di farmaco è necessario tenere il flacone in posizione verticale con l'apertura rivolta verso il basso. Se il liquido non scende, è bene agitare il flacone o capovolgerlo più volte e ripetere l'operazione di erogazione come sopra indicato.

Smaltimento dei farmaci scaduti/inutilizzati

Il rilascio di farmaci nell'ambiente deve essere ridotto al minimo. I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Usare sistemi di raccolta appositi, se disponibili.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NEOPHARMED GENTILI S.p.A. - Via San Giuseppe Cottolengo 15, 20143 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 020445021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20.11.1971 / 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: