RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MINIAS 1 mg compresse rivestite
MINIAS 2 mg compresse rivestite
MINIAS 2,5 mg/mL gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MINIAS 1 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene:
Principio attivo: Lormetazepam 1 mg
Eccipiente con effetti noti: Lattosio
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

MINIAS 2 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene:
Principio attivo: Lormetazepam 2 mg
Eccipiente con effetti noti: Lattosio
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

MINIAS 2,5 mg/mL gocce orali, soluzione
100 ml di soluzione contengono:
Principio attivo: Lormetazepam 250 mg
Eccipienti con effetti noti: Etanolo (alcol etilico), propilene glicole.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite;
gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine dell'insonnia.
Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando l'insonnia è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione
Uso orale

Posologia
Il trattamento deve essere il più breve possibile. Il paziente deve essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato deve essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi.

1

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino ad un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.
In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in caso affermativo, non deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.
Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa, da incrementare avendo cura di non superare la dose massima, ed essere il più breve possibile.
In caso di trattamento superiore a due settimane la somministrazione di MINIAS non deve essere sospesa bruscamente, dato che i disturbi del sonno potrebbero temporaneamente ripresentarsi con intensità più elevata. Per tale ragione si raccomanda di concludere il trattamento mediante riduzione graduale delle dosi, agevolata anch'essa dalle forme farmaceutiche.
La dose massima non deve essere superata.
Salvo diversa prescrizione medica la dose singola nell'adulto è di 1-2 mg (1 mg equivale a 10 gocce).
Nei pazienti anziani la dose singola è di 0,5 - 1 mg (vedere paragrafo 4.4).
Nel trattamento di pazienti con funzione renale alterata si dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati (vedere paragrafo 4.4).
Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica da lieve a moderata o insufficienza epatica si deve considerare una riduzione della dose (Vedere paragrafo 4.4).

Informazioni aggiuntive per gruppi specifici di pazienti

Popolazione pediatrica

Si sconsiglia la somministrazione di MINIAS per il trattamento dell'insonnia a pazienti di età inferiore a 18 anni senza una valutazione attenta della sua effettiva necessità (vedere paragrafo 4.4). La dose singola per i pazienti sotto i 18 anni dipende dalla loro età, dal peso e dalle condizioni generali del paziente. La durata del trattamento deve essere la più breve possibile.
La disponibilità di compresse divisibili e delle gocce rende agevole la posologia.
Le compresse vanno assunte con un po' di liquido, senza masticarle, mezz'ora prima di coricarsi.
Le gocce vanno diluite in un po' di liquido, mezz'ora prima di coricarsi.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Miastenia grave.
Grave insufficienza respiratoria (ad esempio grave malattia cronica polmonare ostruttiva) (vedere paragrafo 4.4).
Sindrome da apnea notturna.
Glaucoma ad angolo stretto.
Grave insufficienza epatica.
Intossicazione acuta da alcool, medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio).
Controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

2

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le benzodiazepine e gli agenti benzodiazepino-simili sono indicati soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio.

*Tollera*nza
Dopo uso ripetuto per alcune settimane può svilupparsi una certa perdita di efficacia degli effetti ipnotici di Minias.

Dipendenza
L'uso di MINIAS e di altre benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. E' stato documentato l'abuso di benzodiazepine. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di stupefacenti o alcool. Pertanto, Minias deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti con una storia di abuso di alcool o stupefacenti (vedere paragrafo 4.8).

La possibilità di dipendenza è ridotta quando MINIAS è usato nella dose appropriata con un trattamento a breve termine.

Sintomi da sospensione
Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnato da sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.8). Questi possono consistere in ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità cefalea, dolori muscolari. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità**,** parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni e crisi epilettiche.

Altri sintomi sono: depressione, insonnia, sudorazione, tinnito persistente, movimenti involontari, vomito, parestesia, alterazioni percettive, crampi addominali e muscolari, tremore, mialgia, agitazione, palpitazioni, tachicardia, attacchi di panico, vertigini, iper-reflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia.

Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di uso di benzodiazepine con una breve durata di azione, i sintomi da astinenza possano diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione, particolarmente nel caso di dosi elevate. Questo è improbabile che accada con MINIAS perché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore. Tuttavia, quando si passa a MINIAS dopo aver utilizzato benzodiazepine con una durata d'azione significativamente più lunga per un periodo di tempo prolungato e/o a dosi elevate, possono presentarsi sintomi da astinenza.

Insonnia ed ansia di rimbalzo
All'interruzione del trattamento può presentarsi l'insonnia di rimbalzo, una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Questo può essere accompagnato da altre reazioni incluse: cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno.

Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio. Inoltre è importante che il paziente sia informato delle possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare la reazione ansiosa che

3

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

l'eventuale comparsa di tali sintomi potrebbe scatenare quando MINIAS viene sospeso.
E' stato riportato l'abuso di benzodiazepine.

Durata del trattamento
La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2). Generalmente varia da alcuni giorni a due settimane fino ad un massimo di quattro settimane, inclusa la graduale riduzione della dose. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. In alcuni casi può essere necessaria l'estensione della terapia oltre il massimo periodo di trattamento; in questo caso, essa non può essere intrapresa senza rivalutazione della situazione clinica.
Il paziente deve essere informato, quando inizia il trattamento, che esso è di durata limitata e si deve spiegare chiaramente che la dose può essere progressivamente diminuita.
Per ulteriori informazioni riguardo i pazienti di età inferiore ai 18 anni vedere paragrafo 4.2

Amnesia
MINIAS può indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso nelle prime ore dopo l'ingestione del farmaco e quindi, per ridurre il rischio ci si dovrebbe accertare che il paziente possa avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche e paradosse
E' noto che con l'uso di benzodiazepine possono presentarsi reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, delusione, rabbia, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento non adeguato e altre alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso.
E' più probabile che queste reazioni compaiano nei bambini e negli anziani così come nei pazienti con sindrome cerebrale organica.
Per il momento non si può escludere la possibilità che nei pazienti in stato acuto di psicosi endogene, specialmente stati depressivi gravi, i sintomi siano aggravati dall'uso di MINIAS. Pertanto, MINIAS non è raccomandato per il trattamento primario delle malattie psicotiche. MINIAS non deve essere usato da solo per il trattamento dell'insonnia associata a depressione. La presenza di depressione deve essere sempre esclusa in particolare nei disturbi iniziali e mattutini del sonno, poiché i sintomi sono oltretutto diversamente mascherati e sono sempre presenti i rischi causati dalla malattia di base (ad esempio tendenze suicidarie).
Durante l'uso di benzodiazepine, compreso MINIAS, può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. MINIAS deve essere usato con cautela nei pazienti con depressione.

Gruppi specifici di pazienti

Pazienti pediatrici
per l'insonnia, MINIAS non deve essere somministrato ai pazienti di età inferiore ai 18 anni senza una valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti anziani

4

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

l'uso di benzodiazepine, compreso MINIAS, può essere associato con un aumento del rischio di cadute dovuto agli effetti indesiderati quali atassia, debolezza muscolare, capogiri, sonnolenza, stanchezza e affaticamento e perciò si raccomanda di trattare con cautela i pazienti anziani. Gli anziani devono assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con atassia spinale e cerebellare
Minias deve essere somministrato con cautela ai pazienti con atassia spinale e cerebellare .

Pazienti con insufficienza respiratoria cronica
una dose più bassa è consigliata nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria (vedere anche i paragrafi 4.2 e 4.3).

Pazienti con insufficienza epatica
I dati di farmacocinetica con dosi singole di Minias in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata sono limitati. Nei pazienti con insufficienza epatica è stata osservata un'elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.2).. Tuttavia, non sono disponibili dati di farmacocinetica da studi clinici con somministrazione ripetuta di Minias in questa popolazione di pazienti. Si raccomanda di trattare con cautela i pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto MINIAS come tutte le benzodiazepine può precipitare l'encefalopatia epatica, dev'essere considerata, quindi, una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

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

Pazienti con psicosi
le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario delle malattie psicotiche.
Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti). Le benzodiazepine devono essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Le stesse misure prudenziali devono essere adottate per i pazienti con insufficienza cardiaca e bassa pressione sanguigna i quali devono essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con MINIAS (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici).

Rischio legato all'uso concomitante degli oppioidi e/o medicinali che deprimono il SNC:
L'uso concomitante di MINIAS ed oppioidi e/o medicinali che deprimono il SNC può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati come MINIAS con gli oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzione alternative di trattamento.

Se viene presa la decisione di prescrivere MINIAS in concomitanza con gli oppioidi e/o medicinali che deprimono il SNC, deve essere utilizzata la dose efficace più

5

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali di dosaggio al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per individuare i segni ed i sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. A questo proposito, si raccomanda vivamente d'informare i pazienti e chi si occupa di loro (se del caso) in modo che siano a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti
MINIAS compresse rivestite contiene:
- **Lattosio:** i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale;
- meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per dose massima giornaliera, cioè essenzialmente "senza sodio".

MINIAS gocce orali contiene:
- piccole quantità di **etanolo (alcol)** inferiori a 100 mg per mL (1mL corrisponde a 25 gocce). Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio, come le persone affette da patologie del fegato o epilessia;
- 712 mg di propilene glicole per mL;
- meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per mL (1mL corrisponde a 25 gocce), cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'assunzione concomitante con alcool non è raccomandata. Le benzodiazepine causano un effetto additivo quando il medicinale viene assunto con alcool o con altri farmaci che deprimono il SNC. Si deve fare attenzione in particolare con i farmaci che deprimono la funzione respiratoria come gli oppioidi (analgesici, antitussivi, trattamenti sostitutivi) in particolare nei pazienti anziani.

Fare attenzione
Gli analgesici narcotici possono causare un aumento dell'euforia che porta ad un aumento della dipendenza psichica. L'uso concomitante di clozapina e MINIAS può produrre sedazione marcata, salivazione eccessiva, atassia.

La somministrazione di teofilline o amminofilline può ridurre gli effetti delle benzodiazepine.

Farmaci che deprimono il SNC.
l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/tranquillanti/sedativi, alcuni antidepressivi, analgesici narcotici (come gli oppioidi), antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi.
Oppioidi
L'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati come Minias con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

6

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Inibitori del citocromo P450
Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente il citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

Altre interazioni con i farmaci:
Sono state osservate le seguenti interazioni di lormetazepam con:
- Glicosidi cardiaci: l'uso concomitante può aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci.
- Agenti betabloccanti: l'uso concomitante può aumentare gli effetti clinici del lormetazepam

E' stata riportata interazione delle benzodiazepine metabolizzate in maniera analoga al lormetazepam con altri famaci:
- Metilxantine: l'uso concomitante può ridurre l'effetto sedativo.
- Medicinali contenenti estrogeni: l'uso concomitante può ridurre i livelli plasmatici delle benzodiazepine.
- Rifampicina: l'uso concomitante può ridurre l'effetto sedativo.

4.6. Gravidanza e allattamento

A scopo precauzionale, MINIAS non deve essere utilizzato durante la gravidanza, il parto e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza
Se, per gravi motivi medici, MINIAS è somministrato durante l'ultimo periodo della gravidanza, o durante il travaglio e il parto, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia, ipotensione, difficoltà nella suzione ("ipotonia del lattante") e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del medicinale.
Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto MINIAS o altre benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

Allattamento
Poiché piccole quantità di medicinale possono passare nel latte materno, MINIAS non deve essere somministrato alle madri che allattano al seno.

Donne potenzialmente fertili
Se MINIAS viene prescritto ad una donna in età fertile, ella dovrà mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del MINIAS.***4.7.***
Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
MINIAS influenza in maniera significativa la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari in quanto causa sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e compromissione della funzione muscolare. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata.
Le reazioni possono essere alterate in relazione al tempo di ingestione, della sensibilità individuale e alla dose. Questo si verifica con un'alta dose in associazione ad alcool (vedere paragrafo 4.5).

4.8. Effetti indesiderati

7

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Riassunto del profilo di sicurezza
All'inizio del trattamento possono manifestarsi sonnolenza durante il giorno, disturbi emotivi, stato di coscienza depresso, confusione, affaticamento, cefalea, capogiri, debolezza muscolare, atassia o diplopia. Queste reazioni scompaiono generalmente con la prosecuzione del trattamento.
Le reazioni avverse (ADR) che si osservano con maggior frequenza nei pazienti che ricevono MINIAS sono cefalea, sedazione e ansia.
Le reazioni avverse (ADR) più gravi nei pazienti che ricevono MINIAS sono angioedema, suicidio o tentato suicidio in associazione con lo smascheramento di una depressione preesistente.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabulare
Le reazioni avverse osservate con MINIAS sono riportate nella tabella seguente, classificate per Sistemi e Organi secondo MedDRA. Viene usato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Le reazioni avverse da studi clinici (852 pazienti; dose di lormetazepam somministrata: da 0,5 a 3 mg) sono classificate per frequenza. Le frequenze sono definite come:
molto comune (≥ 1/10)
comune (≥ 1/100 a < 1/10)
rara (≥ 1/10000 a < 1/1000)

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza post-marketing, per le quali la frequenza non può essere definita, sono elencate sotto "non nota".

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

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

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Rara	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Angioedema*	Reazioni anafilattiche / anafilattoidi	
Disturbi psichiatrici		Ansia Diminuzione della libido		Suicidio (smascheramento di depressione preesistente)* Tentato suicidio (smascheramento di depressione preesistente)* Psicosi acuta§ Allucinazione§

8

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Rara	Non nota
				Dipendenza§ Depressione (smascheramento di depressione preesistente) § Delusione§ Sindrome da astinenza (insonnia da rimbalzo) § Agitazione§ Aggressione§ Irritabilità§ Irrequietezza§ Collera§ Incubo§ Comportamento anormale§ Disturbo emotivo
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri§ Sedazione Sonnolenza§ Disturbo dell'attenzione Amnesia§ Compromissione della visione Disturbo del linguaggio Disgeusia Rallentamento psico-motorio		Stato confusionale Riduzione della vigilanza Atassia§ Debolezza muscolare§ Vertigini
Patologie dell'occhio		Diplopia		
Patologie cardiache		Tachicardia		
Patologie gastrointestinali		Vomito Nausea Dolore alla parte superiore dell'addome Costipazione Secchezza		

9

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Rara	Non nota
		della bocca		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito		Orticaria Eruzione cutanea
Patologie renali e urinarie		Disturbo della minzione		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Iperidrosi		Affaticamento
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				Caduta

* sono stati segnalati casi pericolosi per la vita o fatali
§ vedere paragrafo 4.4

Descrizione di particolari reazioni avverse
Dipendenza
L'uso di MINIAS e di altre benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi prodotti.

Una volta che si è sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione improvvisa del trattamento può essere accompagnato da sintomi da astinenza. Questi possono consistere in ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, mal di testa e dolore muscolare. In casi gravi possono comparire i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, allucinazioni, parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, iperacusia e crisi epilettiche.
Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di uso di benzodiazepine con breve durata di azione, possono diventare manifesti sintomi da astinenza tra l'intervallo di una dose e l'altra specialmente a dosi elevate. E' improbabile che questo si verifichi con MINIAS, perché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore (vedere paragrafo 5.2).
Per maggiori informazioni su dipendenza / sintomi di astinenza vedere paragrafo 4.4.

Disturbi psichiatrici
Insonnia di rimbalzo
All'interruzione del trattamento, può presentarsi una sindrome transitoria quale l'insonnia di rimbalzo, che ricorre in forma aggravata a seguito del trattamento con benzodiazepine. Poiché, dopo l'improvvisa sospensione del trattamento, il rischio di fenomeni di rimbalzo/da astinenza è più alto, si raccomanda di

10

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

diminuire gradualmente la dose. Il paziente deve essere informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine da minimizzare l'ansia provocata da tali sintomi, che possono comparire quando le benzodiazepine vengono sospese.

Depressione
MINIAS non è consigliato per il trattamento primario delle malattie psicotiche. Non deve essere usato da solo per il trattamento dei disturbi del sonno associati alla depressione. Durante l'uso di benzodiazepine, compreso MINIAS, può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. MINIAS deve essere usato con cautela nei pazienti con depressione.

Reazioni psichiatriche e paradosse: MINIAS può causare reazioni come: irrequietezza, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento e altri disordini comportamentali. Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani.

Patologie del sistema nervoso
Amnesia: MINIAS può indurre amnesia anterograda.

Inoltre sono state riportate con le benzodiazepine raramente altre reazioni avverse che comprendono: aumento della bilirubina, ittero, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia, SIAD (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico).

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

4.9. Sovradosaggio
Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva di MINIAS non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri deprimenti del SNC (incluso l'alcool). Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze e che possono manifestarsi depressione respiratoria, raramente coma e, molto raramente, la morte.
Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma.

Sintomi
I sintomi di una leggera intossicazione sono sonnolenza, stanchezza, atassia, disturbi della visione, obnubilamento, confusione mentale e letargia.
La somministrazione orale di dosi più alte può portare sintomi che vanno da sonno profondo a incoscienza, atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e, molto raramente, morte.

Trattamento
Ai pazienti con sintomi più lievi di intossicazioni dovrebbe essere consentito dormire sotto osservazione. A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine

11

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

per uso orale, dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza.
Se non si osserva un miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento.
Attenzione speciale deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza.
In caso di ipotensione devono essere utilizzati farmaci per la circolazione periferica tipo noradrenalinico e volemico. E' richiesta ventilazione assistita in caso di compromissione respiratoria, che può anche essere causata da rilassamento periferico muscolare.
In presenza di intossicazione mista, può essere utile l'emodialisi e la dialisi peritoneale. Tuttavia, esse non sono efficienti in caso di mono-intossicazione con MINIAS.
Il Flumazenil può essere utile come antidoto. Per ulteriori informazioni relative alla sicurezza del flumazenil si rimanda ai riassunti delle caratteristiche dei prodotti che contengono flumazenil.
Gli antagonisti della morfina sono controindicati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 *Proprietà farmacodinamiche*

Categoria farmacoterapeutica: Ipnotici e sedativi – Derivati benzodiazepinici. Codice ATC: N05CD06

Nel corso degli studi sugli animali per la caratterizzazione neuro-farmacologica della sostanza è emerso che il lormetazepam possiede il tipico spettro di azione sedativo delle benzodiazepine.
Per quanto riguarda l'azione sedativo-ipnotica, il lormetazepam ha mostrato di possedere un effetto (riduzione dell'attività motoria) cinque volte superiore a quello del lorazepam e dieci volte maggiore di quello del flurazepam e del diazepam. Al di fuori dell'effetto sul sistema nervoso centrale il lormetazepam non esplica azioni farmaco-dinamiche sulla funzione respiratoria, cardiocircolatoria, escretrice renale. Il lormetazepam, inoltre, non ha alcuna interferenza e sulla funzione epatica e sul metabolismo glicidico.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Dagli studi farmacocinetici nell'animale e nell'uomo deriva l'inquadramento del lormetazepam tra le benzodiazepine ipnoinducenti a breve durata d'azione. Dopo somministrazione orale il farmaco viene assorbito rapidamente e completamente con raggiungimento del picco plasmatico massimo entro circa 2 ore. Già a 30 minuti dalla somministrazione si ritrova nel plasma lormetazepam immodificato, coniugato ad acido glicuronico. La benzodiazepina, che non subisce demolizioni metaboliche, si lega per oltre l'85% alle proteine plasmatiche. La concentrazione plasmatica decresce in due fasi successive con tempi di dimezzamento di circa 2 ore (fase di distribuzione) e di circa 10 ore (fase di eliminazione). Il lormetazepam è escreto quasi completamente per via urinaria sotto forma di sostanza immodificata coniugata con acido glicuronico. Solo il 5% della dose somministrata si ritrova nelle urine come metabolita N-demetilato non coniugato.

Nei pazienti con cirrosi epatica la ridotta clearance plasmatica porta ad un aumento medio di 2 volte della concentrazione massima e dell'esposizione

12

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

sistemica (AUC) dopo singola somministrazione di lormetazepam (vedere paragrafo 4.4).

5.3. Dati preclinici di sicurezza
Il lormetazepam presenta una bassissima tossicità acuta.

Specie animale	DL_{50} per os	DL_{50} i.p.
Topo	1400-2000	1500-2000
Ratto	>5000	>5000
Cane	>2000	- -
Scimmia	>2000	- -

DL_{50} (mg/Kg) dopo somministrazione unica di lormetazepam.
Dagli studi tossicologici a lungo termine, condotti su roditori, cani e scimmie, è risultato che il lormetazepam è sprovvisto di tossicità cronica e può quindi essere tranquillamente utilizzato anche per lunghi periodi.
Infine, non sono emersi dati indicativi di un'eventuale azione mutagena, embriotossica o teratogena, né, a lunghissimo termine, di un'azione citotossica o carcinogenetica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti
Compresse rivestite 1 mg:
Lattosio, amido di mais, povidone 25.000, magnesio stearato, Eudragit E30D, talco, titanio diossido, macrogol 5/6000, polisorbato 80, caramellosa sodica, olio di silicone.
Compresse rivestite 2 mg:
Lattosio, amido di mais, povidone 25.000, magnesio stearato, giallo chinolina SS-E104, Eudragit E30D, talco, titanio diossido, macrogol 5/6000, polisorbato 80, caramellosa sodica, olio di silicone.
Gocce orali
Saccarina sodica, aroma di arancio, essenza di limone, aroma di caramello, glicerolo, alcool etilico 95%, propilene glicole.

6.2. Incompatibilità
Non pertinente

6.3. Periodo di validità
Compresse rivestite: 5 anni.
Gocce orali: 3 anni.
Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è 80 giorni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Compresse rivestite: astuccio da 30 compresse da 1 mg o 2 mg in blister in PVC/AL.
Gocce orali: flacone da 20 ml in vetro giallo rispondente ai requisiti richiesti dalla Ph.Eur., munito di capsula in polipropilene bianco con chiusura a prova di bambino, e di contagocce in polietilene a bassa densità.

13

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.
Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A., Viale Certosa, 130 – 20156 Milano

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

Compresse rivestite da 1 mg: A.I.C. n. 023382017
Compresse rivestite da 2 mg: A.I.C. n. 023382031
Gocce orali, soluzione da 2,5 mg/ml: A.I.C. n. 023382029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Compresse rivestite da 1 mg: 12.09.1981/01.06.2010
Compresse rivestite da 2 mg: 18.12.1982/01.06.2010
Gocce orali, soluzione da 2,5 mg/ml: 12.09.1981/01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

14

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco