

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**LUZUL** 1 mg compresse

**LUZUL** 2 mg compresse

**LUZUL** 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 1 mg contiene:

Principio attivo: Lormetazepam 1 mg

Eccipiente con effetti noti: Lattosio monoidrato

Ogni compressa da 2 mg contiene:

Principio attivo: Lormetazepam 2 mg

Eccipiente con effetti noti: Lattosio monoidrato

1 ml di soluzione contiene:

Principio attivo: Lormetazepam 2,5 mg

Eccipienti con effetti noti: Etanolo, Glicole propilenico

Per l'elenco degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Compresse bianche di forma rotonda con una linea di divisione. Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

Gocce orali, soluzione.

Soluzione limpida, incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine dell'insonnia.

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

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Via di somministrazione

Uso orale

##### Posologia

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

La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino ad un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

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

Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa, da incrementare avendo cura di non superare la dose massima, ed essere il più breve possibile.

In caso di trattamento superiore a due settimane la somministrazione di LUZUL 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 dovrebbe essere superata.

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

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.

Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica da lieve a moderata o insufficienza epatica e/o renale, si deve considerare una riduzione della dose.

#### Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti

Si sconsiglia la somministrazione di LUZUL per il trattamento dell'insonnia a pazienti di età inferiore a 18 anni senza una valutazione attenta della sua effettiva necessità. 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 al principio attivo, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Miastenia grave.

Atassia spinale e cerebellare.

Grave insufficienza respiratoria (ad esempio grave malattia cronica polmonare ostruttiva).

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 "Gravidanza e allattamento").

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

### *Tolleranza*

Dopo uso ripetuto per alcune settimane può svilupparsi una certa perdita di efficacia degli effetti ipnotici di LUZUL.

### *Dipendenza*

L'uso di LUZUL 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, LUZUL deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti con una storia di abuso di alcool o stupefacenti.

La possibilità di dipendenza è ridotta quando LUZUL 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 accompagnata da sintomi di astinenza. 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, palpazioni, 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 LUZUL perché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore. Tuttavia, quando si passa a LUZUL 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 insonnia di rimbalzo, una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Questo può essere accompagnato da altre reazioni incluse: cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno.

Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio. Inoltre è importante che il paziente sia informato delle possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare la reazione ansiosa che l'eventuale comparsa di tali sintomi può scatenare quando LUZUL viene sospeso.

### *Durata del trattamento*

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). 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 come la dose sarà progressivamente diminuita.

Per ulteriori informazioni riguardo ai pazienti di età inferiore ai 18 anni vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

### *Amnesia*

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

### *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 compaiono 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 LUZUL. Pertanto, LUZUL non è raccomandato per il trattamento primario delle malattie psicotiche. LUZUL 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 LUZUL, può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Il rischio di suicidio può essere precipitato in questi pazienti. LUZUL deve essere usato con cautela nei pazienti con depressione.

### *Rischio legato all'uso concomitante di oppioidi*

L'uso concomitante di LUZUL 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 LUZUL, o farmaci correlati, e gli oppioidi dovrebbe essere riservata ai pazienti per i quali non siano possibili trattamenti alternativi. Se si decide di prescrivere LUZUL insieme agli oppioidi, dev'essere utilizzata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali di dosaggio al paragrafo 4.2).

I pazienti dovrebbero essere seguiti da vicino per individuare i segni ed i sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. A questo proposito, si raccomanda

vivamente di 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).

### *Gruppi specifici di pazienti*

**Pazienti pediatrici:** per l'insonnia, LUZUL non deve essere somministrato ai pazienti di età inferiore ai 18 anni senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

**Pazienti anziani:** l'uso di benzodiazepine, compreso LUZUL, 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 "Posologia e modo di somministrazione").

**Pazienti con atassia spinale e cerebellare:** LUZUL deve essere somministrato con cautela a 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 paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

**Pazienti con insufficienza epatica:** I dati di farmacocinetica con dosi singole di LUZUL in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata sono limitati. La ridotta clearance plasmatica in questi pazienti porta ad un aumento medio di 2 volte della concentrazione massima e dell'esposizione sistemica (AUC). Tuttavia, non sono disponibili dati di farmacocinetica da studi clinici con somministrazione ripetuta di LUZUL in questa popolazione di pazienti. Si raccomanda di trattare con cautela i pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia epatica in quanto LUZUL come tutte le benzodiazepine può precipitare l'encefalopatia epatica.

**Pazienti con grave insufficienza renale:** LUZUL 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 LUZUL (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici).

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

#### Compresse

LUZUL compresse contiene lattosio monoidrato. 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.

#### Gocce orali, soluzione

LUZUL gocce orali contiene piccole quantità di etanolo (alcool etilico): meno di 100 mg per una dose di 2 mg, pari a 20 gocce.

LUZUL gocce orali contiene 561 mg di glicole propilenico per una dose di 2 mg, pari a 20 gocce.

LUZUL gocce orali contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente senza sodio.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'assunzione concomitante del medicinale con alcool deve essere evitata. 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.

##### Oppioidi:

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o farmaci correlati, come LUZUL, e gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo di depressione sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante dovrebbero essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

#### **Fare attenzione**

Farmaci che deprimono il SNC

Combinazione con 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, antiepilettici, anestetici, oppioidi, anticonvulsivanti e antistaminici H1 sedativi. Gli analgesici narcotici possono causare un aumento dell'euforia che porta ad un aumento della dipendenza psichica.

L'uso concomitante di clozapina e LUZUL può produrre sedazione marcata, salivazione eccessiva, atassia.

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

E' stata riportata interazione delle benzodiazepine con altre classi di farmaci (agenti beta-bloccanti, glicosidi cardiaci, metilxantine, contraccettivi orali e diversi antibiotici). Si devono trattare con cautela pazienti in trattamento con beta-bloccanti, glicosidi cardiaci, metilxantine, contraccettivi orali, e antibiotici, specialmente all'inizio del trattamento con lormetazepam.

#### **4.6. Gravidanza ed allattamento**

A scopo precauzionale, LUZUL non deve essere utilizzato durante la gravidanza, il parto e l'allattamento.

##### **Donne potenzialmente fertili**

Se LUZUL 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 medicinale.

##### **Gravidanza**

Se, per gravi motivi medici, LUZUL 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 LUZUL 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, LUZUL non deve essere somministrato alle madri che allattano al seno (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

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

LUZUL influenza in maniera significativa la capacità di guidare o utilizzare macchinari in quanto causa sedazione, amnesia, alterazioni della concentrazione e compromissione della funzione muscolare. Le reazioni possono essere alterate in relazione al tempo di ingestione, alla sensibilità individuale e alla dose. Questo si verifica con un'alta dose in associazione ad alcool (vedere 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Il profilo tossicologico di questo medicinale è simile a quello delle altre benzodiazepine ansiolitiche. Nella maggior parte dei casi, gli effetti indesiderati sono un prolungamento dell'azione farmacologica e soprattutto interessano il sistema nervoso centrale. Il 50% dei pazienti presenta sonnolenza transitoria durante i primi giorni di trattamento.

##### **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 LUZUL sono cefalea, sedazione e ansia.

Le reazioni avverse (ADR) più gravi nei pazienti che ricevono LUZUL 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 LUZUL 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 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 LUZUL**

<b>Classificazi one per sistemi e organi (MedDRA)</b>	<b>Molto comune (≥ 1/10)</b>	<b>Comune (≥ 1/100 ; &lt;1/10)</b>	<b>Rara (≥ 1/10000 ; &lt;1/1000)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Disturbi del sistema immunitario	-	Angioedema*	Reazioni anafilattiche/ anafilattoidi	
Disturbi psichiatrici		Ansia Diminuzione della libido		Suicidio (smascherament o di depressione preesistente)* Tentato suicidio (smascherament o di depressione preesistente)* Psicosi acuta <sup>§</sup> Allucinazione <sup>§</sup> Dipendenza <sup>§</sup> Depressione (smascherament o di depressione preesistente) <sup>§</sup> Delusione <sup>§</sup> Sindrome da astinenza (insonnia da rimbalzo) <sup>§</sup> Agitazione <sup>§</sup>

<b>Classificazi one per sistemi e organi (MedDRA)</b>	<b>Molto comune</b> (≥ 1/10)	<b>Comune</b> (≥ 1/100 ; <1/10)	<b>Rara</b> (≥ 1/10000 ; <1/1000)	<b>Non nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				Aggressività <sup>§</sup> Irritabilità <sup>§</sup> Irrequietezza <sup>§</sup> Collera <sup>§</sup> Incubo <sup>§</sup> Comportamento anormale <sup>§</sup> Disturbo emotivo
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri <sup>§</sup> Sedazione Sonnolenza <sup>§</sup> Disturbo dell'attenzion e Amnesia <sup>§</sup> Compromissi one della visione Disturbo del linguaggio Disgeusia Rallentament o psico- motorio		Stato confusionale Riduzione della vigilanza Atassia <sup>§</sup> Debolezza muscolare Sonnolenza durante il giorno Ottundimento delle emozioni Confusione Vertigini
Patologie dell'occhio		Diplopia		
Patologie cardiache		Tachicardia		
Patologie gastrointestin ali		Vomito Nausea Dolore alla parte superiore dell'addome Costipazione Secchezza della bocca		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito		Orticaria Eruzione cutanea
Patologie renali e urinarie		Disturbo della minzione		

<b>Classificazioni per sistemi e organi (MedDRA)</b>	<b>Molto comune</b> (≥ 1/10)	<b>Comune</b> (≥ 1/100 ; <1/10)	<b>Rara</b> (≥ 1/10000 ; <1/1000)	<b>Non nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Iperidrosi		Affaticamento
Traumatismo, avvelenamenti e complicazioni da procedura				Caduta

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

§ vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"

## **Descrizione di particolari reazioni avverse**

### **Dipendenza**

L'uso di LUZUL 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 LUZUL, perché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore (vedere 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

Per maggiori informazioni su dipendenza/sintomi di astinenza vedere 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"

### **Disturbi psichiatrici**

#### *Insomnia di rimbalzo*

All'interruzione del trattamento, può presentarsi una sindrome transitoria quale l'insonnia di rimbalzo, che ricorre in forma aggravata a seguito del trattamento con benzodiazepine. Poiché, dopo l'improvvisa sospensione del trattamento, il rischio di fenomeni di rimbalzo/da astinenza è più alto, si raccomanda di diminuire gradualmente la dose. Il paziente deve essere informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare l'ansia provocata da tali sintomi, che possono comparire quando le benzodiazepine vengono sospese.

#### *Depressione*

Durante l'uso di benzodiazepine, compreso LUZUL, può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Il suicidio può essere precipitato in tali pazienti. LUZUL deve essere usato con cautela nei pazienti con depressione.

#### *Reazioni psichiatriche e paradosse*

E' noto che LUZUL può causare reazioni come: irrequietezza, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento non adeguato e altre alterazioni del comportamento. Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani.

### **Patologie del sistema nervoso**

#### *Amnesia*

LUZUL 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 [www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

### **4.9. Sovradosaggio**

Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva di LUZUL 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, deve essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze e che possono manifestarsi depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma. Attenzione speciale deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza.

### **Sintomi**

I sintomi di una leggera intossicazione da lormetazepam 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 deve essere consentito dormire sotto osservazione.

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, deve 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, deve 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 LUZUL.

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: Ipnotico e sedativo, 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.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Il lormetazepam presenta una bassissima tossicità acuta.

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

DL<sub>50</sub> (mg/Kg) dopo somministrazione unica di lormetazepam

Dagli studi tossicologici a lungo termine, condotti su roditori, cani e scimmie, è risultato che il lormetazepam è sprovvisto di tossicità cronica e può quindi essere tranquillamente utilizzato anche per lunghi periodi.

Infine, non sono emersi dati indicativi per un'eventuale azione mutagena, embriotossica o teratogena, né, a lunghissimo termine, per un'azione citotossica o carcinogenetica.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

*Compresse da 1 mg:*

Lattosio monoidrato, amido di mais, povidone K 30, magnesio stearato, ipromellosa.

*Compresse da 2 mg:*

Lattosio monoidrato, amido di mais, povidone K 30, magnesio stearato, ipromellosa.

*Gocce orali*

Saccarina sodica, aroma arancio, aroma limone, aroma crem caramel, etanolo 96 per cento, glicerolo, glicole propilenico.

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

Compresse : 3 anni.

Gocce orali: 3 anni.

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone di gocce è di 20 giorni.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Gocce orali, soluzione: non conservare al di sopra di 25°C.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Compresse: astuccio con 30 compresse da 1 mg oppure 2 mg in blister PVC/Al.

Gocce orali: flacone di vetro giallo tipo III da 20 ml con contagocce in polietilene e chiuso mediante una capsula tipo Child proof.

### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LABORATORI BALDACCI S.p.A. - Via San Michele degli Scalzi, 73-56124 PISA

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Compresse da 1 mg: A.I.C. n. 035910013

Compresse da 2 mg: A.I.C. n. 035910025

Gocce orali, soluzione da 2,5 mg/ml: A.I.C. n. 035910037

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione : 21 Dicembre 2004

Data dell'ultimo rinnovo : 05 Gennaio 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco