

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lormetazepam Sandoz 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 2,5 mg di lormetazepam.

Eccipienti con effetto noto:

1 ml contiene 80 mg di etanolo 96%, glicole propilenico ($\leq 1,040$ g)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

Posologia

Il trattamento deve essere il più breve possibile. Bisogna seguire il paziente con regolarità valutando attentamente la necessità di continuare il trattamento, in modo particolare quando il paziente diventa asintomatico. La durata complessiva del trattamento varia da pochi giorni a 2 settimane, fino ad un massimo di 4 settimane, compreso il periodo di sospensione graduale.

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).

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

Il trattamento dovrebbe 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 prolungato (superiore a due settimane) la somministrazione di Lormetazepam Sandoz 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. In determinati casi può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso, ciò non dovrebbe avvenire senza una rivalutazione, da parte del medico, della condizione del paziente. In soggetti con alterata funzionalità renale l'emivita del lormetazepam non viene prolungata, mentre viene aumentata l'emivita del metabolita glicuronato e l'eliminazione per via biliare; gli effetti clinici del medicinale non vengono quindi modificati, poiché la glicuroconiugazione lo rende inattivo. Disturbi epatici non influenzano in maniera sostanziale l'inattivazione del medicinale. La disponibilità delle gocce rende agevole la posologia.

Popolazione pediatrica

Si sconsiglia la somministrazione di Lormetazepam Sandoz 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. (vedere paragrafo 4.4)

La disponibilità delle gocce rende agevole la posologia. Le gocce vanno diluite in un po' di liquido, mezz'ora prima di coricarsi.

4.3. Controindicazioni

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

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 agli effetti ipnotici delle benzodiazepine.

Dipendenza

L'uso di Lormetazepam Sandoz e di altre benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi medicinali. Sono stati riportati casi di 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, Lormetazepam Sandoz deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti con una storia di abuso di alcol o stupefacenti (vedere paragrafo 4.8).

La possibilità di dipendenza è ridotta quando Lormetazepam Sandoz 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 e dolori muscolari. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, allucinazioni, intorpidimento e formicolio delle estremità, parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, iperacusia 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 Lormetazepam Sandoz perché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore. Tuttavia, quando si passa a Lormetazepam Sandoz 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 da rimbalzo

All'interruzione del trattamento può presentarsi, insonnia da rimbalzo, una sindrome transitoria in cui ricorrono in forma aggravata gli stessi sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine e talora altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno.

Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si raccomanda di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio. Il paziente deve essere informato delle possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare la reazione ansiosa che l'eventuale

comparsa di tali sintomi potrebbe scatenare quando il Lormetazepam Sandoz viene sospeso.

Durata del trattamento

La durata del trattamento dovrebbe 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.

E' utile informare il paziente all'inizio del trattamento che esso è di durata limitata e spiegargli precisamente come la dose verrà progressivamente diminuita.

In alcuni casi può essere necessaria l'estensione della terapia oltre il periodo massimo di trattamento; se così, ciò non dovrebbe accadere senza una rivalutazione della situazione clinica del paziente.

E' 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 potrebbe scatenare alla sospensione del medicinale.

Per maggiori informazioni su pazienti di età inferiore ai 18 anni, vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

Amnesia

Lormetazepam Sandoz può indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso nelle prime ore dopo l'ingestione del medicinale. 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, delusione, delirio, 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 tali 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 Lormetazepam Sandoz.

Pertanto, Lormetazepam Sandoz non è raccomandato per il trattamento primario delle malattie psicotiche. Lormetazepam Sandoz non deve essere utilizzato da solo per il trattamento dei disturbi del sonno associati 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 Lormetazepam Sandoz, può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Le tendenze suicidarie possono aggravarsi in questi pazienti. Lormetazepam Sandoz deve essere usato con cautela nei pazienti con depressione.

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Lormetazepam Sandoz ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse come Lormetazepam Sandoz con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Lormetazepam Sandoz 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).

Gruppi specifici di pazienti

Pazienti pediatrici

Per l'insonnia, Lormetazepam Sandoz 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

L'uso di benzodiazepine, incluso Lormetazepam Sandoz, 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 dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Pazienti con atassia spinale e cerebellare

Lormetazepam Sandoz deve essere somministrato con cautela nei pazienti con atassia spinale e cerebellare

Pazienti con insufficienza respiratoria cronica

Una dose più bassa è raccomandata per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.2 e 4.3).

Pazienti con insufficienza epatica

I dati di farmacocinetica con dosi singole di Lormetazepam Sandoz in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, sono limitati. La ridotta clearance

plasmatica in questi pazienti comporta un aumento mediamente raddoppiato della massima concentrazione e dell'esposizione sistemica (AUC). Comunque, non sono disponibili dati farmacocinetici da studi clinici su dosi ripetute di Lormetazepam Sandoz in questa popolazione di pazienti.

Si raccomanda di trattare con cautela i pazienti con grave insufficienza epatica in quanto Lormetazepam Sandoz come tutte le benzodiazepine può precipitare l'encefalopatia epatica, deve essere considerata quindi una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con grave insufficienza renale

Il Lormetazepam Sandoz 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 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 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 Lormetazepam Sandoz (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Lormetazepam Sandoz contiene 80 mg di alcol (etanolo) per ml (1 ml corrisponde a 25 gocce), che è equivalente a 80 mg/ml

La quantità in una dose massima di 10 gocce (0,4 ml) di questo medicinale è equivalente a 0,768 ml di birra o 0,307 ml di vino.

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Lormetazepam Sandoz contiene sodio meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose di 10 gocce, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Lormetazepam Hexa contiene 1 mg di propilene glicole per dose, equivalente a 1 mg/ml.

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati.

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.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le benzodiazepine producono un effetto additivo se somministrate con alcool e altri deprimenti del SNC.

L'assunzione concomitante del medicinale con alcool non è raccomandata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale viene assunto con alcool, ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari. Particolare attenzione deve essere fatta con medicinali che deprimono la funzione respiratoria come gli oppioidi (analgesici, antitussivi, trattamenti sostitutivi), soprattutto nelle persone anziane.

Fare attenzione

Farmaci che deprimono il SNC.

Combinazione con medicinali che deprimono il SNC: l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con anestetici, antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/tranquillanti/sedativi, alcuni agenti antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici, oppioidi, anticonvulsivanti e antistaminici sedativi. Nel caso degli analgesici narcotici può aversi aumento dell'euforia che può condurre ad un aumento della dipendenza psichica.

L'uso concomitante di clozapina e Lormetazepam Sandoz può produrre sedazione marcata, salivazione eccessiva, atassia

Sono state riportate interazioni di benzodiazepine con altre classi di medicinali (agenti beta-bloccanti, glicosidi cardioattivi, metilxantine, contraccettivi orali e diversi antibiotici). I pazienti che usano questi medicinali devono essere trattati con cautela, specialmente all'inizio del trattamento con lormetazepam.

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

Inibitori del citocromo P450

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente 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 medicinali

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 medicinali:

- 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.

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali Lormetazepam Sandoz 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 devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Per precauzione, Lormetazepam Sandoz non deve essere utilizzato durante la gravidanza, il parto e l'allattamento.

Gravidanza

Se, per gravi motivi medici, Lormetazepam Sandoz 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"), moderata depressione respiratoria e difficoltà nella suzione dovuti all'azione farmacologica del medicinale.

Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto Lormetazepam Sandoz 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

Il lormetazepam viene escreto nel latte materno. Lormetazepam Sandoz è controindicato durante l'allattamento.

Fertilità

Se Lormetazepam Sandoz viene prescritto ad una donna in età fertile, ella dovrà mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza o se sospetti di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Lormetazepam Sandoz ha grande influenza sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari, perché causa sedazione, amnesia, alterazione della 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

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, riduzione della vigilanza e vertigini. Queste reazioni scompaiono generalmente con la prosecuzione del trattamento. Si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni. Occasionalmente sono state segnalate altre reazioni avverse, che comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido e reazioni a carico della cute.

Le reazioni avverse (ADR) che si osservano con maggior frequenza nei pazienti che ricevono Lormetazepam Sandoz sono cefalea, sedazione e ansia.

Le reazioni avverse (ADR) più gravi nei pazienti che ricevono Lormetazepam Sandoz 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 Lormetazepam Sandoz sono riportate nella tabella seguente, classificate per Sistemi e Organi. 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 (in 852 pazienti; dose somministrata: da 0,5 mg a 3 mg di lormetazepam) sono classificate in accordo alla loro frequenza.

Le frequenze sono definite come:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$)

Raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza post-marketing, per le quali la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili, 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 Lormetazepam Sandoz

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario		Angioedema *	reazioni anafilattiche/anafilatoidi	
Disturbi psichiatrici		Ansia Diminuzione della libido		Suicidio (smascheramento di depressione preesistente)* Tentato suicidio (smascheramento di depressione preesistente)* Psicosi acuta [§] Allucinazione [§] Dipendenza [§] Depressione (smascheramento di depressione preesistente) [§] Delusione [§] Sindrome da astinenza (insonnia di rimbalzo) [§] Agitazione [§] Aggressione [§] Irritabilità [§] Irrequietezza [§] Collera [§] Incubo [§] Comportamento anormale [§] Disturbo emotivo
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri [§] Sedazione Sonnolenza [§]		Stato confusionale Riduzione della

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
		Disturbo dell'attenzione Amnesia [§] Disturbi della visione Disturbo del linguaggio Disgeusia Rallentamento psicomotorio		vigilanza Atassia [§] Debolezza muscolare [§] Vertigini
Patologie dell'occhio		compromissione della visione, diplopia		
Patologie cardiache		Tachicardia		
Patologie gastrointestinali		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		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Iperidrosi		Affaticamento [§]

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
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 Lormetazepam Sandoz e delle benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica a questi prodotti.

Una volta che si è sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione improvvisa del trattamento può essere accompagnata 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 Lormetazepam Sandoz perché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore (vedere paragrafo 5.2).

Per ulteriori informazioni su fenomeni di dipendenza e 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 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.

Reazioni psichiatriche e paradose

Lormetazepam Sandoz 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.

Depressione

Lormetazepam Sandoz 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 Lormetazepam Sandoz, può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Lormetazepam Sandoz deve essere usato con cautela nei pazienti con depressione.

Reazioni psichiatriche e paradosse: Lormetazepam Sandoz 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: Lormetazepam Sandoz 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 Lormetazepam Sandoz non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri depressivi del SNC (incluso l'alcool). Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi medicinale, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze e che possono verificarsi depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte. Particolare attenzione deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari. 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 di intossicazione più moderata, dovrebbe essere permesso di recuperare dormendo sotto osservazione. A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza.

Se non si osserva 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 monointossicazione con Lormetazepam Sandoz.

Il "Flumazenil" può essere utile come antidoto.

Per altre informazioni sull'uso sicuro di flumazenil, riferirsi all'RCP dei prodotti contenenti 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 medicinale 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 a un aumento medio di 2 volte della concentrazione massima e dell'esposizione 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	- -

DL₅₀ (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

Saccarina sodica, aroma arancio, aroma limone, aroma creme caramel, etanolo 96 %, glicerolo, glicole propilenico.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Validità dopo prima apertura: 20 giorni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

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 per lo smaltimento e la manipolazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa - Largo U. Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA) Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 035907031 - 2,5 mg/ml gocce orali, soluzione

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO