RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lormetazepam Sandoz GmbH 1 mg compresse
Lormetazepam Sandoz GmbH 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lormetazepam Sandoz GmbH 1 mg compresse

Ogni compressa contiene 1,00 mg di lormetazepam.
Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 86,40 mg di lattosio monoidrato.

Lormetazepam Sandoz GmbH 2 mg compresse

Ogni compressa contiene 2,00 mg di lormetazepam.
Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 86,40 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Lormetazepam Sandoz GmbH 1 mg compresse
Compresse rotonde, bianche, con una linea di frattura su un lato.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.
Lormetazepam Sandoz GmbH 2 mg compresse
Compresse rotonde, bianche, con una linea di frattura su entrambi i lati.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento a breve termine dell'insonnia.
Le benzodiazepine sono indicate solamente quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone chi ne soffre a un estremo disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Il dosaggio e la durata della terapia devono essere stabiliti su base individuale. Deve essere prescritta la minima dose efficace per il più breve tempo possibile. In genere la durata della terapia varia da pochi giorni a due settimane, fino a un periodo massimo, che include la riduzione graduale del farmaco, di quattro settimane.

Adulti: da 0,5 mg a 1,5 mg prima di coricarsi. Successivamente, se necessario, in singoli casi il dosaggio iniziale può essere aumentato a 2 mg.

Anziani: nei pazienti anziani è preferibile la dose più bassa degli adulti.

Popolazione pediatrica
Lormetazepam non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età senza un attenta valutazione della necessità del trattamento.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/07/2018
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).

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

Le compresse devono essere assunte con una piccola quantità di liquido prima di coricarsi.

4.3 Controindicazioni

Lormetazepam Sandoz GmbH è controindicato nei pazienti che soffrono di:

- ipersensibilità alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Lormetazepam Sandoz GmbH
- miastenia grave
- grave insufficienza respiratoria (per esempio grave broncopneumopatia cronica ostruttiva), sindrome da apnea notturna
- intossicazione acuta da alcool, medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio)
- grave insufficienza epatica
- durante la gravidanza e l'allattamento (vedere anche paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento").

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). In genere varia da pochi giorni a due settimane, fino a un periodo massimo di quattro settimane, che comprende anche il tempo necessario a effettuare una sospensione graduale del medicinale.

All'inizio del trattamento può essere utile informare il paziente che si tratta di una terapia di durata limitata e spiegargli chiaramente in che modo la dose verrà gradualmente diminuita.

Il trattamento non deve mai essere prolungato senza una preventiva rivalutazione del paziente.

Per ulteriori informazioni sull'uso nei pazienti sotto i 18 anni di età, vedere il paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

Tolleranza

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

I pazienti devono essere informati che, poiché la loro tolleranza ad altri agenti depressivi del SNC risulterà diminuita in presenza di lormetazepam, queste sostanze devono essere evitate, oppure assunte a un dosaggio ridotto.

Dipendenza

L'uso di lormetazepam e di altre benzodiazepine può determinare lo sviluppo di dipendenza fisica e psichica. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e con la durata del trattamento ed è inoltre maggiore nei pazienti con un'anamnesi di abuso di alcool o di stupefacenti. Pertanto l'uso nei soggetti con un'anamnesi di abuso di alcool o di stupefacenti deve essere evitato. E' stato riportato un abuso di benzodiazepine.

La dipendenza può provocare sintomi da astinenza, in particolare se il trattamento viene interrotto repentinamente. Per questo motivo **il medicinale deve sempre essere sospeso in modo graduale**.

I sintomi segnalati dopo la sospensione delle benzodiazepine includono cefalea, dolori muscolari, ansia, tensione, depressione, insonnia, irrequietezza, confusione, irritabilità, sudorazione e l'insorgenza di fenomeni da rimbalzo, a causa dei quali i sintomi che avevano determinato in prima istanza la necessità di iniziare il trattamento con le benzodiazepine si ripresentano in forma aggravata. Questi sintomi possono essere difficili da distinguere da quelli originali, a causa dei quali il farmaco era stato prescritto.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/07/2018

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).

Nei casi gravi sono stati riportati i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, tinnito, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, movimenti involontari, vomito, allucinazioni, convulsioni. Queste ultime possono essere più comuni nei pazienti con disturbi convulsivi preesistenti o in quelli che stanno assumendo altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva, come gli antidepressivi.

In alcune indicazioni l'uso di benzodiazepine a breve durata d'azione può provocare sintomi da astinenza che si manifestano a livelli plasmatici terapeutici, specialmente a dosi elevate.

È improbabile che questo accada con lormetazepam, poiché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore (vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

Tuttavia il passaggio a Lormetazepam Sandoz GmbH dopo l'uso di benzodiazepine con una durata d'azione significativamente più lunga per un periodo di tempo prolungato e/o a dosi elevate può provocare l'insorgenza di sintomi da astinenza.

Insonnia e ansia da rimbalzo
All'atto della sospensione è stata descritta una sindrome transitoria a causa della quale i sintomi che avevano determinato la necessità di iniziare il trattamento si ripresentano in forma aggravata.

Poiché il rischio di fenomeni da rimbalzo è maggiore dopo un'interruzione repentina del trattamento, si raccomanda di diminuire gradualmente la dose fino alla sospensione definitiva del farmaco.

Il paziente deve essere informato della possibilità di fenomeni da rimbalzo, così da ridurre al minimo l'ansia che si potrebbe manifestare a causa dell'eventuale comparsa di tali sintomi all'atto della sospensione del medicinale (vedere anche paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Amnesia
Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Questa condizione si verifica più frequentemente nelle prime ore dopo che il prodotto è stato somministrato. Pertanto, al fine di ridurre il rischio associato, i pazienti devono accertarsi di essere in grado di dormire ininterrottamente per 7-8 ore (vedere anche paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Reazioni psichiatriche e paradosse
Le benzodiazepine possono causare reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato e altri effetti comportamentali avversi. In questo caso il trattamento deve essere sospeso.

Queste reazioni sono più comuni nei bambini, negli anziani e nei pazienti con sindrome cerebrale organica.

Durante il trattamento con le benzodiazepine può essere smascherata una depressione preesistente. In questi pazienti può aumentare il rischio di suicidio (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Gruppi specifici di pazienti

- Popolazione pediatrica

In caso di insonnia il Lormetazepam non deve essere somministrato a pazienti sotto i 18 anni di età senza che sia affettuata un attenta valutazione della necessità del trattamento. La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere il paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

- Pazienti anziani

Le benzodiazepine possono essere associate a un aumento del rischio di cadute dovuto agli effetti indesiderati, inclusi atassia, debolezza muscolare, capogiri, sonnolenza e affaticamento; si raccomanda pertanto di trattare i pazienti anziani con cautela.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/07/2018
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).

I pazienti anziani devono ricevere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione”).

- Pazienti con atassia spinale o atassia cerebellare

Lormetazepam deve essere somministrato con cautela nei pazienti con atassia spinale o atassia cerebellare (vedi paragrafo 4.8).

- Pazienti con insufficienza respiratoria cronica

Si raccomanda inoltre l’uso di dosi inferiori in pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio associato di depressione respiratoria (vedere paragrafi 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e 4.3 “Controindicazioni”).

- Pazienti con insufficienza epatica

In pazienti con insufficienza epatica è stato osservato un aumento dell’esposizione sistemica. Pertanto,deve essere considerata una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).
Ci sono pochi dati di farmacocinetica sulla somministrazione di una singola dose di Lormetazepam in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. La clearance plasmatica ridotta in questi pazienti porta ad un aumento medio di 2 volte della concentrazione plasmatica e nell'esposizione sistemica (AUC). Tuttavia, non ci sono dati di farmacocinetica provenienti da studi clinici in materia di somministrazione di dosi ripetute di Lormetazepam in questo tipo di pazienti.

Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica, dal momento che le benzodiazepine possono causare encefalopatia

- Pazienti con grave insufficienza renale

Lormetazepam deve essere somministrato con cautela ai pazienti con grave insufficienza renale.

Lormetazepam e le altre benzodiazepine non sono raccomandate nel trattamento di prima linea delle malattie psicotiche.

Lormetazepam e le altre benzodiazepine non devono essere usate in monoterapia per il trattamento dell’ansia associata a depressione (rischio di suicidio) o per il trattamento dei disturbi del sonno associati a depressione.

- Altre avvertenze

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi (una carenza osservata in alcune popolazioni della Lapponia) o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Alcuni pazienti che assumevano benzodiazepine hanno sviluppato discrasia ematica e alcuni hanno manifestato aumenti degli enzimi epatici. Quando cicli ripetuti di trattamento sono considerati clinicamente necessari, si raccomandano periodiche valutazioni del quadro ematico e della funzionalità epatica.

Sebbene l’ipotensione si sia manifestata solo raramente, le benzodiazepine devono essere somministrate con cautela ai pazienti nei quali un marcato calo della pressione sanguigna potrebbe provocare complicazioni cardiovascolari o cerebrovascolari. Questo è particolarmente importante nei pazienti anziani.

È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Il trattamento di pazienti affetti da glaucoma ad angolo stretto deve essere effettuato con cautela.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Quando vengono somministrati alcol e altri agenti depressivi del SNC, l'effetto delle benzodiazepine è potenziato.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/07/2018
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).

Il consumo simultaneo di alcol non è raccomandato. Fare particolare cautela con farmaci che deprimono la funzione respiratoria come gli oppioidi (analgesici, sedativi della tosse, terapie di sostituzione), soprattutto nei pazienti anziani.

Il lormetazepam deve essere somministrato con cautela in combinazione con altri agenti depressivi del SNC. L'effetto depressivo sul SNC può essere potenziato in caso di somministrazione concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, alcuni oppioidi, antiepilettici, anestetici e sedativi antistaminici H1.

Nel caso degli analgesici narcotici può insorgere anche un aumento della sensazione di euforia. Questo può aumentare la dipendenza psicologica.

Sono stati segnalate interazioni tra benzodiazepine e le altre classi di medicinali, come i beta-bloccanti, glicosidi cardiaci, metilxantine, contraccettivi orali e diversi antibiotici (rifampicina). I pazienti trattati in concomitanza con beta-bloccanti, glicosidi cardiaci, metilxantine, contraccettivi orali e antibiotici devono essere trattati con cautela, soprattutto all'inizio del trattamento con lormetazepam.

La somministrazione di teofillina o aminofillina può ridurre gli effetti sedativi delle benzodiazepine, incluso lormetazepam.

La somministrazione concomitante di clozapina può provocare un aumento degli effetti sedativi, aumento della salivazione e atassia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Come linea guida generale lormetazepam non deve essere utilizzato durante la gravidanza, il parto o l'allattamento.

Donne in età fertile
Se il medicinale è prescritto ad una donna in età fertile, questa deve essere avvertita di contattare il medico per interrompere il trattamento se intende iniziare una gravidanza o se sospetta di essere in gravidanza.

Gravidanza
Se, per motivi strettamente medici, il medicinale è somministrato durante l'ultima fase della gravidanza, o a dosi elevate durante il parto, si possono prevedere effetti a carico del neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria.

I neonati di madri che hanno assunto cronicamente benzodiazepine durante le fasi avanzate della gravidanza possono aver sviluppato dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare una sindrome da astinenza nel periodo postnatale.

Allattamento
Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno.

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

Lormetazepam induce il sonno e può alterare la capacità di reazione, compromettere la concentrazione e causare amnesia, in particolare all'inizio del trattamento o dopo un aumento della dose. Analogamente, la sonnolenza può persistere anche il mattino dopo la somministrazione del medicinale. Non è consigliabile guidare o usare macchinari che richiedono una particolare attenzione o concentrazione fino a quando non si è accertato che la capacità di svolgere queste attività non è compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 12/07/2018
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, può verificarsi quanto segue: sonnolenza diurna, disturbi emotivi, svenimenti, confusione, stanchezza, mal di testa, vertigini, debolezza muscolare, atassia e visione doppia. Queste reazioni normalmente scompaiono con la somministrazione ripetuta.

Le reazioni avverse più comuni osservate nei pazienti trattati con Lormetazepam sono cefalea, sedazione e l'ansia.

Le più gravi reazioni avverse osservate in pazienti trattati con Lormetazepam sono angioedema, suicidio e tentato suicidio associato con il mascheramento di unadepressione preesistente.

Tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella elenca le reazioni avverse osservate con Lormetazepam, secondo la classe d'organo. Per descrivere una particolare reazione, i suoi sinonimi e disturbi correlati, è stato utilizzato il termine MedDRA più appropriato.

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici (in 852 pazienti, dose somministrata: da 0,5 mg a 3 mg di lormetazepam) sono classificate secondo le loro frequenze.

Le reazioni avverse identificate durante la sorveglianza post-marketing, la cui frequenza non può essere stimata, sono elencati nella colonna di frequenza "non nota".

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse riportate negli studi clinici o durante sorveglianza post-marketing nei pazienti trattati con Lormetazepam

Classificazioe per Organi e Sistemi (MedDRA)	**Molto Comune (≥ 1/10)**	**Comune (≥ 1/100 to < 1/10)**	**Frequenze non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)**
Disturbi del Sistema Immunitario		Angioedema*	
Disturbi Psichiatrici		Ansietà, Riduzione della libido	Completato suicidio (mascheratura del preesistente depressione) * Tentato suicidio (mascheratura del preesistente depressione) *, Psicosi acuta§, Allucinazioni§ Dipendenza Depressione (mascheratura del preesistente depressione)* Delirio § Sindrome da astinenza (insonnia da rimbalzo) § Agitazione §

Documento reso disponibile da AIFA il 12/07/2018
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

			Aggressività § Irritabilità § Nervosisimo § Rabbia § Incubi § Comportamento inappropriato § Disturbi emotivi
Patologie del Sistema Nervoso	Cefalea	Vertigini§ Sedazione Sonnolenza§ Disturbi dell'attenzione Amnesia§ Disordini della vista disturbo del linguaggio disgeusia bradifrenia	Confuzione Dimunizione del livello di coscienza Atassia§ Debolezza muscolare§
Patologie Cardiache		Tachicardia	
Disturbi Gastrointestinali		Vomito Nausea Dolore addominale superiore Stipsi Bocca asciutta	
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito	Orticaria Esantema
Patologie renali e urinarie		Disturbi della minzione	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Iperidrosi	Fatica§
Infortunio traumatico, intossicazione e complicazioni di procedure terapeutiche			

*) E 'in pericolo di vita e / o sono stati riportati casi di morte
§) Vedere la sezione "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")

<u>Descrizione di reazioni avverse selezionate</u>

<u>Dipendenza</u>
L'uso di lormetazepam e altre benzodiazepine può determinare lo sviluppo di dipendenza fisica e psichica.

Una volta sviluppatasi dipendenza fisica, la repentina interruzione del trattamento può essere accompagnata da sintomi di astinenza. Alcuni di questi possono consistere in ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, mal di testa e dolori muscolari. Nei casi più gravi sono stati descritti i seguenti

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/07/2018
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).

sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, allucinazioni, parestesia alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, iperacusia e crisi epilettiche.

Per ulteriori informazioni sul fenomeno della dipendenza/ ritiro vedere la sezione "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego".

Disturbi psichiatrici
L'insonnia da rimbalzo può comparire con l'interruzione del medicinale (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Reazioni psichiatriche e paradosse: durante l'utilizzo di benzodiazepine possono insorgere reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato e altri disturbi comportamentali.

Durante l'uso delle benzodiazepine, incluso Lormetazepam, può essere smascherata una depressione preesistente. In questi pazienti possono essere attivati suicidi. Lormetazepam deve essere usato con cautela nei pazienti con depressione.

Patologie del sistema nervoso

- Amnesia: il lormetazepam può indurre amnesia anterograda.

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/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Come per le altre benzodiazepine, un sovradosaggio di lormetazepam non presenta un rischio per la vita, a meno che non sia concomitante all'assunzione di altri depressivi del SNC (incluso l'alcool).

Nella gestione clinica del sovradosaggio di qualsiasi medicinale deve essere presa in considerazione la possibilità che il paziente abbia assunto molteplici medicinali e che possano verificarsi depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente il decesso. Se il paziente richiede il ricovero in terapia intensiva, particolare attenzione deve essere riservata alla funzionalità respiratoria e a quella cardiovascolare.

I sintomi di una leggera intossicazione da lormetazepam sono sonnolenza, stanchezza, sintomi di atassia e alterazioni della vista. La somministrazione orale di dosi più elevate può provocare sintomi che vanno dal sonno profondo all'incoscienza, alla depressione respiratoria e all'ipotensione.

I pazienti con sintomi di intossicazione più leggeri devono essere monitorati mentre dormono.

In seguito all'assunzione di un sovradosaggio di lormetazepam o di altre benzodiazepine se il paziente è cosciente deve essere indotto il vomito (entro un'ora) oppure, se il paziente è privo di conoscenza, deve essere effettuata una lavanda gastrica con protezione delle vie aeree. Se non si osserva alcun beneficio con lo svuotamento dello stomaco deve essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento.

Il sovradosaggio di benzodiazepine appare in genere sotto forma di diversi gradi di depressione del sistema nervoso centrale, variabili dalla sonnolenza al coma. Nei casi moderati i sintomi includono sonnolenza, confusione e letargia. Nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente il decesso.

Flumazenil può essere utilizzato come antidoto.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/07/2018
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).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ipnotici e sedativi: benzodiazepine.
Codice ATC: N05CD06

Lormetazepam possiede un'elevata affinità per specifici siti di legame nel sistema nervoso centrale. Questi recettori delle benzodiazepine mostrano uno stretto rapporto funzionale con i recettori del neurotrasmettitore inibitorio acido gamma-aminobutirrico (GABA). In qualità di agonista del recettore delle benzodiazepine, lormetazepam rafforza l'inibizione GABAergica dell'attività dei neuroni distali. Questa proprietà si manifesta farmacologicamente sotto forma di un effetto ansiolitico, antiepilettico, miorilassante e sedativo-ipnotico.

Lormetazepam accorcia il periodo di latenza del sonno, riduce la frequenza dei risvegli notturni e prolunga la durata del sonno. Gli effetti ansiolitici e miorilassanti possono essere utili durante i periodi pre- e post-operatori.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lormetazepam viene completamente assorbito dalla compressa. L'assorbimento avviene con un'emivita di 0,5-0,9 ore. I massimi livelli plasmatici del farmaco (6 ng/ml) vengono raggiunti 1,5 ore dopo la somministrazione orale di una compressa da 1 mg di lormetazepam. Una volta raggiunta la concentrazione plasmatica massima (C_{max}), si verifica una diminuzione in due fasi della concentrazione, caratterizzata da emivite di 2-2,5 ore per la prima fase e di circa 10 ore per la seconda fase.

Lormetazepam si lega estensivamente all'albumina plasmatica. Indipendentemente dalla concentrazione, l'8,6% del livello plasmatico totale è presente in forma libera. Il tasso di clearance metabolica è stato pari a 3,6 ml/min/kg. Lormetazepam è metabolizzato quasi esclusivamente mediante glucuronidazione. Lormetazepam glucuronide non si lega ai recettori delle benzodiazepine; è il principale e unico metabolita rinvenuto nel plasma che viene escreto quasi esclusivamente nelle urine. Meno del 6% della dose somministrata viene rinvenuta in forma di lormetazepam glucuronide N-demetilato esclusivamente nelle urine. Il tasso di escrezione è stato stimato per una fase in cui è stata calcolata un'emivita di 13,6 ore. Nelle urine è stato rinvenuto l'86% della dose somministrata. La clearance renale di lormetazepam glucuronide è stata pari a circa 0,65 ml/min/kg.

Le farmacocinetiche di lormetazepam sono dose-lineare, entro l'intervallo da 1 a 3 mg. Per lormetazepam non sono state rilevate differenze farmacocinetiche correlate al sesso. Nei volontari anziani sono state rilevate piccole differenze rispetto ai volontari giovani inclusi nello studio. Queste differenze sono: un minore tasso di clearance plasmatica, un'emivita più lunga della fase terminale di eliminazione nel plasma e livelli plasmatici allo *steady state* più elevati. L'eliminazione plasmatica di lormetazepam glucuronide è stata significativamente più lenta nella popolazione anziana ($t_{1/2}$ = 20 ore) rispetto ai soggetti giovani ($t_{1/2}$ = 12 ore).

Non si prevedono interazioni farmaco-farmaco nel legame con le proteine. Non è stata prevista né riscontrata alcuna interazione con cimetidina nella fase I di biotrasformazione.

È stato calcolato che, al massimo, lo 0,35% della dose giornaliera di lormetazepam assunta da una donna che allatta potrebbe raggiungere il neonato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi sulla tossicità dopo somministrazione orale ripetuta non sono stati ottenuti risultati indicativi di reazioni di intolleranza in relazione all'uso terapeutico di lormetazepam.

Nel corso di studi sulla carcinogenesi, non è stato osservato alcun effetto cancerogeno del prodotto.

Gli studi condotti *in vitro* e *in vivo* sugli effetti genotossici non indicano alcun potenziale mutageno per cellule somatiche o germinali negli esseri umani.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/07/2018
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).

Gli esperimenti condotti sugli animali allo scopo di studiare gli effetti sulla fertilità, sullo sviluppo embrionale, sul parto e sull'allattamento, nonché sullo sviluppo e sulla capacità riproduttiva della prole, non hanno indicato l'esistenza di effetti indesiderati; in particolare, negli esseri umani non si prevedono effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Povidone K-25
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
60 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/Alluminio.

Lormetazepam Sandoz GmbH 1 mg è disponibile in confezioni da e 30 compresse (confezioni normali) e da 500 compresse (confezione ospedaliera).

Lormetazepam Sandoz GmbH 2 mg è disponibile in confezioni da 20 e 30 compresse (confezioni normali) e da 500 compresse (confezione ospedaliera).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl – Austria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
042273019 "1 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042273021 "1 mg compresse" 500 compresse in blister PVC/PVDC/AL confezione ospedaliera
042273033 "2 mg compresse" 20 compresse in blister PVC/PVDC/A
042273045 "2 mg compresse" 500 compresse in blister PVC/PVDC/AL confezione ospedaliera
042273058 "2 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042273060 "1 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042273072 "2 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione :*08/07/2013*

Documento reso disponibile da AIFA il 12/07/2018
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

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/07/2018

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).