

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene:

Principio attivo: lormetazepam 2,5 mg

Eccipienti con effetti noti:

- Etanolo 82,5 mg/ml
- Glicole propilenico 709 mg/ml
- Alcol benzilico (contenuto nell'aroma arancio)

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

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 Lormetazepam ABC 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.

La dose massima non deve essere superata.

Salvo diversa prescrizione medica la dose singola nell'adulto è di 1-2 mg (1 mg equivale a 10 gocce).

Nei pazienti anziani la dose singola è di 0,5-1 mg (vedere paragrafo 4.4).

Nel trattamento di pazienti con funzione renale alterata si dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica da lieve a moderata o insufficienza epatica si deve considerare una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.4).

Informazioni aggiuntive per gruppi specifici di pazienti

Popolazione pediatrica

Si sconsiglia la somministrazione di Lormetazepam ABC 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.

Le gocce vanno diluite in un po' di liquido mezz'ora prima di coricarsi.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Miastenia grave;
- Grave insufficienza respiratoria (ad esempio grave malattia cronica polmonare ostruttiva) (vedere paragrafo 4.4);
- Sindrome da apnea notturna;
- Glaucoma ad angolo stretto;
- Grave insufficienza epatica;
- Intossicazione acuta da alcool, medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio);

Controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni 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 un uso ripetuto per alcune settimane può svilupparsi una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici di Lormetazepam ABC.

Dipendenza

L'uso di Lormetazepam ABC e di altre benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. È 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, Lormetazepam ABC deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti con una storia di abuso di alcool o stupefacenti (vedere paragrafo 4.8).

La possibilità di dipendenza è ridotta quando Lormetazepam ABC 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 (vedere paragrafo 4.8). Questi possono consistere in ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, cefalea, dolori muscolari. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni e crisi epilettiche.

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

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

Insonnia ed ansia di rimbalzo

All'interruzione del trattamento può presentarsi l'insonnia da 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 raccomanda 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 potrebbe scatenare quando Lormetazepam ABC viene sospeso. È stato riportato l'abuso di benzodiazepine.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2).

Generalmente varia da alcuni giorni a due settimane fino ad un massimo di quattro settimane, inclusa la graduale riduzione della dose. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. In alcuni casi può essere necessaria l'estensione della terapia oltre il massimo periodo di trattamento; in questo caso, essa non può essere intrapresa senza rivalutazione della situazione clinica.

Il paziente deve essere informato, quando inizia il trattamento, che esso è di durata limitata e si deve spiegare chiaramente che la dose può essere progressivamente diminuita.

Per ulteriori informazioni riguardo i pazienti di età inferiore ai 18 anni, vedere paragrafo 4.2.

Amnesia

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

Reazioni psichiatriche e paradosse

È 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. È più probabile che queste reazioni compaiano nei bambini e negli anziani, così come nei pazienti con sindrome cerebrale organica.

Per il momento non si può escludere la possibilità che nei pazienti in stato acuto di psicosi endogene, specialmente stati depressivi gravi, i sintomi siano aggravati dall'uso di Lormetazepam ABC. Pertanto, Lormetazepam ABC non è raccomandato per il trattamento primario delle malattie psicotiche. Lormetazepam ABC 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 Lormetazepam ABC, può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Lormetazepam ABC deve essere usato con cautela nei pazienti con depressione.

Gruppi specifici di pazienti

Pazienti pediatrici

Per l'insonnia, Lormetazepam ABC 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).

Pazienti anziani

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

Pazienti con atassia spinale e cerebellare

Lormetazepam ABC deve essere somministrato con cautela ai pazienti con atassia spinale e cerebellare.

Pazienti con insufficienza respiratoria cronica

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

Pazienti con insufficienza epatica

I dati di farmacocinetica con dosi singole di Lormetazepam ABC in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata sono limitati. Nei pazienti con insufficienza epatica è stata osservata un'elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non sono disponibili dati di farmacocinetica da studi clinici con somministrazione ripetuta di Lormetazepam ABC in questa popolazione di pazienti.

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

Pazienti con grave insufficienza renale

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

Rischio legato all'uso concomitante degli oppioidi e/o medicinali che deprimono il SNC

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

Se viene presa la decisione di prescrivere Lormetazepam ABC in concomitanza con gli oppioidi e/o medicinali che deprimono il SNC, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali di dosaggio al paragrafo 4.2).

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

Lormetazepam ABC contiene

- 33 mg di alcol (**etanolo**) per dose pari a 10 gocce, tale quantità è equivalente a meno di 1 ml di birra o 1 ml di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.
- meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per dose pari a 10 gocce, cioè essenzialmente 'senza sodio'.
- 283 mg di **glicole propilenico** per dose pari a 10 gocce. La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati.
- 0,084 mg di **alcol benzilico** per dose pari a 10 gocce. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche. Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro agonico) nei bambini piccoli; non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità. Non somministrare a neonati fino a 4 settimane di età. Non usare per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età), a causa di accumulo.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Fare attenzione

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

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

Farmaci che deprimono il SNC

L'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/tranquillanti/sedativi, alcuni antidepressivi, analgesici narcotici (come gli oppioidi), antiepilettici, anestetici, anticonvulsivanti e antistaminici sedativi.

Oppioidi

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

Inibitori del citocromo P450

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

Altre interazioni con i farmaci

Sono state osservate le seguenti interazioni di lormetazepam con:

- Glicosidi cardiaci: l'uso concomitante può aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci;
- Agenti betabloccanti: l'uso concomitante può aumentare gli effetti clinici del lormetazepam.

È stata riportata interazione delle benzodiazepine metabolizzate in maniera analoga al lormetazepam con altri farmaci:

- Metilxantine: l'uso concomitante può ridurre l'effetto sedativo;
- Medicinali contenenti estrogeni: l'uso concomitante può ridurre i livelli plasmatici delle benzodiazepine;
- Rifampicina: l'uso concomitante può ridurre l'effetto sedativo.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza

Se, per gravi motivi medici, Lormetazepam ABC 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 Lormetazepam ABC 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, Lormetazepam ABC non deve essere somministrato alle madri che allattano al seno.

Donne potenzialmente fertili

Se Lormetazepam ABC 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 di Lormetazepam ABC

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

Lormetazepam ABC influenza in maniera significativa la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari, in quanto causa sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e compromissione della funzione muscolare. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata.

Le reazioni possono essere alterate in relazione al tempo di ingestione, della sensibilità individuale e alla dose. Questo si verifica con un'alta dose in associazione ad alcool (vedere paragrafo 4.5).

4.8. Effetti indesiderati

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 Lormetazepam ABC sono cefalea, sedazione e ansia.

Le reazioni avverse (ADR) più gravi nei pazienti che ricevono Lormetazepam ABC 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 ABC 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 osservate in studi clinici (852 pazienti; dose di lormetazepam somministrata: da 0,5 a 3 mg) sono classificate per frequenza. Le frequenze sono definite come:

molto comune ($\geq 1/10$)

comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

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 lormetazepam

| Classificazione per sistemi e organi (MedDRA) | Molto comune | Comune | Raro | Non nota |
|---|--------------|---|--|--|
| Disturbi del sistema immunitario | | Angioedema* | Reazioni anafilattiche/ anafilattoidi | |
| Disturbi psichiatrici | | Ansia Diminuzione della libido | | Suicidio (smascheramento di depressione preesistente)*, tentato suicidio (smascheramento di depressione preesistente)*, psicosi acuta [§] , allucinazione [§] , dipendenza [§] , depressione (smascheramento di depressione preesistente) [§] , delirio [§] , delusione [§] , sindrome da astinenza (insonnia da rimbalzo) [§] , agitazione [§] , aggressività [§] , irritabilità [§] , irrequietezza [§] , collera [§] , incubo [§] , comportamento anormale [§] , disturbo emotivo |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Capogiri [§] , sedazione, sonnolenza [§] , disturbo | | Stato confusionale, riduzione della vigilanza, atassia [§] , debolezza muscolare [§] , |

| | | | | |
|--|--|--|--|-----------------------------|
| | | dell'attenzione, amnesia [§] , compromissione della visione, disturbo del linguaggio, disgeusia, rallentamento psicomotorio | | vertigini |
| Patologie dell'occhio | | 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 |
| 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 ABC 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 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. È improbabile che questo si verifichi con Lormetazepam ABC, perché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore (vedere paragrafo 5.2).

Per maggiori informazioni su dipendenza/sintomi di astinenza vedere paragrafo 4.4.

Disturbi psichiatrici

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 da minimizzare l'ansia provocata da tali sintomi, che possono comparire quando le benzodiazepine vengono sospese.

Depressione

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

Reazioni psichiatriche e paradose

Lormetazepam ABC 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 ABC 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/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva di Lormetazepam ABC 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 farmaco, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze e che possono manifestarsi depressione respiratoria, raramente coma e, molto raramente, la morte. Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma.

Sintomi

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

Trattamento

Ai pazienti con sintomi più lievi di intossicazione, dovrebbe essere consentito dormire 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. È 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 Lormetazepam ABC.

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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ipnotici e sedativi – derivati benzodiazepinici

Codice ATC: N05CD06

Nel corso degli studi sugli animali per la caratterizzazione neuro-farmacologica della sostanza è emerso che il lormetazepam possiede il tipico spettro di azione sedativo delle benzodiazepine.

Per quanto riguarda l'azione sedativo-ipnotica, il lormetazepam ha mostrato di possedere un effetto (riduzione dell'attività motoria) cinque volte superiore a quello del lorazepam e dieci volte maggiore di quello del flurazepam e del diazepam. Al di fuori dell'effetto sul sistema nervoso centrale il lormetazepam non esplica azioni farmaco-dinamiche sulla funzione respiratoria, cardiocircolatoria, escretrice renale. Il lormetazepam, inoltre, non ha alcuna interferenza e sulla funzione epatica e sul metabolismo glicidico.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

Nei pazienti con cirrosi epatica la ridotta clearance plasmatica porta ad un aumento medio di 2 volte della concentrazione massima e dell'esposizione 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 mutagenica, embriotossica o teratogena, né a lunghissimo termine, per un'azione citotossica o carcinogenetica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Saccarina sodica, glicerolo 85%, etanolo 96%, aroma arancio, aroma limone, aroma caramello, glicole propilenico

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

5 anni.

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 12 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 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 bianca in polipropilene tipo “Child proof” (“a prova di bambino”) con copertura interna in politene.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABC Farmaceutici S.p.A. – Corso Vittorio Emanuele II, 72 – 10121 Torino

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gocce da 2,5 mg/ml AIC n. 039304011

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO