

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AXILIUM 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 96 %,propilene glicole.

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 AXILIUM non deve essere sospesa bruscamente, dato che i disturbi del sonno potrebbero temporaneamente ripresentarsi con intensità più elevata. Per tale ragione si raccomanda di concludere il trattamento mediante riduzione graduale delle dosi, agevolata anch'essa dalle forme farmaceutiche.

La dose massima non dovrebbe essere superata.

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.

Nel trattamento di pazienti con funzione renale alterata si dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

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

Si sconsiglia la somministrazione di AXILIUM per il trattamento dell'insonnia a pazienti di età inferiore a 18 anni senza una valutazione attenta della sua effettiva necessità. La dose singola per i pazienti sotto i 18 anni dipende dalla loro età, dal peso e dalle condizioni generali del paziente. La durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

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

#### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo; ipersensibilità alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Miastenia grave.

Atassia spinale e cerebellare.

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

Sindrome da apnea notturna.

Glaucoma ad angolo stretto.

Grave insufficienza epatica.

Intossicazione acuta da alcol, medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio).

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

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

##### *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. È utile informare il paziente quando inizia il trattamento che esso è di durata limitata e spiegargli chiaramente che la dose può essere progressivamente diminuita.

In alcuni casi può essere necessaria l'estensione della terapia oltre il massimo periodo di trattamento; in questo caso essa non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica.

Per maggiori informazioni riguardanti i pazienti al di sotto di 18 anni d'età, vedere paragrafo 4.2.

##### *Tolleranza*

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

##### *Dipendenza*

L'uso di AXILIUM e di altre benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. È stato riportato abuso da 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 alcol. Pertanto, le benzodiazepine devono essere utilizzate con estrema cautela nei pazienti con una storia di abuso di alcol o stupefacenti.

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

##### *Sintomi da sospensione*

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnato da sintomi di astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. 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, iperreflessia, 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 AXILIUM perché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore. Tuttavia, quando si passa ad AXILIUM 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 una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Questo può essere accompagnato da altre reazioni incluse: cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno.

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

#### *Amnesia*

Le benzodiazepine possono 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 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 AXILIUM. Pertanto, le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario delle malattie psicotiche. Non devono essere utilizzate da sole per il trattamento dei disturbi del sonno associati a depressione. Durante l'utilizzo delle benzodiazepine, incluso AXILIUM, può essere smascherata una preesistente depressione. Possono svilupparsi idee suicidarie in tali pazienti. AXILIUM deve essere usato con cautela in questi pazienti affetti da 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).

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di AXILIUM e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine come AXILIUM, o medicinali correlati ad esse, 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 AXILIUM in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa 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 attentamente valutati in caso di segni e 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:** AXILIUM 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, incluso AXILIUM, 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.

**Pazienti con insufficienza respiratoria cronica:** una dose più bassa è consigliata nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria (vedere anche paragrafo 4.3).

**Pazienti con grave insufficienza epatica:** sono disponibili limitati dati di farmacocinetica riguardanti dosi singole di AXILIUM in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. La ridotta clearance del plasma in questi pazienti comporta un aumento in media di 2 volte della concentrazione massima e dell'esposizione sistemica (AUC). Tuttavia, non sono disponibili dati di farmacocinetica da studi clinici sulla somministrazione ripetuta di AXILIUM in questa popolazione di pazienti.

Si raccomanda di trattare con cautela i pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto AXILIUM come tutte le benzodiazepine può precipitare l'encefalopatia epatica.

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

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

Questo medicinale contiene 705 mg di propilene glicole per ml (1ml corrisponde a 25 gocce).

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.

Sebbene propilene glicole non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno (vedere paragrafi "Gravidanza" e "Allattamento").

Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcol) meno di 100 mg per ml (1 ml corrisponde a 25 gocce).

Questo può essere dannoso per i pazienti che soffrono di alcolismo. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, bambini e gruppi ad alto rischio come i pazienti con malattia epatica o epilessia.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima giornaliera, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

#### **Non consigliato**

Le benzodiazepine producono un effetto additivo quando co-somministrate con alcol o altri depressanti del SNC.

Alcool: l'assunzione concomitante del medicinale con alcool deve essere evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale viene assunto con alcool, ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

Si deve prestare massima cautela con medicinali che provocano depressione della funzione respiratoria come gli oppioidi (analgesici, antitussivi, sostituti di trattamenti), in particolare nei pazienti anziani.

#### **Oppioidi**

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine, come AXILIUM, o medicinali correlati, con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

#### **Fare attenzione**

Farmaci che deprimono il SNC

AXILIUM deve essere usato con cautela quando associato a 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 agenti antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Gli analgesici narcotici possono causare un aumento dell'euforia che porta ad un aumento della dipendenza psichica.

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

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

Sono state riportate interazioni tra benzodiazepine e altre classi di farmaci (beta-bloccanti, glicosidi cardioattivi, metilxantine, contraccettivi orali e diversi antibiotici). I pazienti che utilizzano in concomitanza beta-bloccanti, glicosidi cardioattivi, metilxantine, contraccettivi orali e diversi antibiotici devono essere trattati con cautela, soprattutto all'inizio del trattamento con lormetazepam.

### **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.

## **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

AXILIUM non deve essere utilizzato durante la gravidanza, il parto e l'allattamento.

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

Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo della gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate, 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 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 le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno (vedere paragrafo 4.3).

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

La sedazione, l'amnesia, la concentrazione alterata e la compromissione della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare o utilizzare macchinari. 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 alcol (vedere paragrafo 4.5).

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

## **4.8. Effetti indesiderati**

All'inizio del trattamento, possono manifestarsi sonnolenza durante il giorno, disturbi emotivi, consapevolezza di essere depressi, confusione, affaticamento, cefalea, capogiri, debolezza muscolare, atassia o visione doppia; queste reazioni di solito regrediscono in seguito a somministrazioni ripetute.

Le reazioni avverse più frequentemente osservate in pazienti che assumono AXILIUM sono cefalea, sedazione e ansia.

Le reazioni avverse più gravi osservate in pazienti che assumono AXILIUM sono angioedema, suicidio o tentativo di suicidio associate a smascheramento di depressione pre-esistente.

Gli effetti indesiderati di AXILIUM sono, in genere poco frequenti e di moderata intensità.

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

#### Tabella delle reazioni avverse

Gli effetti avversi osservati con AXILIUM sono stati elencati nella tabella sottostante. Essi sono stati classificati secondo classificazione sistemica organica. La terminologia MedDRA è la più appropriata per descrivere una determinata reazione, i suoi sintomi e le patologie correlate.

Le reazioni avverse derivanti da studi clinici (in 852 pazienti; dose somministrata: da 0.5 mg a 3 mg di lormetazepam) sono classificate in base alle loro frequenze.

Le reazioni avverse identificate solo dopo esperienza post-marketing, e per le quali non può essere valutata una frequenza, sono elencate sotto "non nota". All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presenti in ordine decrescente di gravità.

Tabella1: reazioni avverse riportate in seguito a studi clinici o durante esperienza post-marketing in pazienti trattati con AXILIUM:

<b>Classificazione sistemica organica (MedDRA)</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Disturbi del sistema immunitario		Edema di Quincke *	
Disturbi psichiatrici		Ansia, diminuzione della libido	Suicidio riuscito (smascheramento di depressione pre-esistente) *, tentato suicidio (smascheramento di depressione pre-esistente) *, psicosi acuta §, allucinazioni §, dipendenza §, depressione (smascheramento di depressione pre-esistente) §, delusione §, sindrome d'astinenza (insonnia da rimbalzo) §, agitazione §, aggressività §, irritabilità §,

			irrequietezza <sup>§</sup> , collera <sup>§</sup> , incubi <sup>§</sup> , comportamento anormale <sup>§</sup> , disturbi emotivi
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri <sup>§</sup> , sedazione, sonnolenza <sup>§</sup> , disturbi dell'attenzione, amnesia <sup>§</sup> , disturbi della vista, disturbi del linguaggio, disgeusia, bradifrenia	Stato confusionale, ridotto livello di coscienza, atassia <sup>§</sup> , debolezza muscolare <sup>§</sup>
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione, diplopia	
Patologie cardiache		Tachicardia	
Patologie gastrointestinali		Vomito, nausea, dolore addominale superiore, stipsi, bocca secca	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito	Orticaria, rash
Patologie renali e urinarie		Disturbi nella minzione	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, iperidrosi	Affaticamento <sup>§</sup>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Caduta

\* sono stati riportati casi di pericolo di vita e/o fatali

<sup>§</sup> vedere paragrafo 4.4

## REAZIONI AVVERSE DELLA CLASSE DELLE BENZODIAZEPINE (BDZ)

### **Dipendenza**

L'uso delle benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere paragrafo 4.4). Può verificarsi dipendenza psichica. È stato segnalato l'abuso di benzodiazepine. 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 AXILIUM, perché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore (vedere paragrafo 5.2).

Per ulteriori informazioni riguardanti dipendenza/sindrome d'astinenza vedere paragrafo 4.4.

### **Disturbi psichiatrici**

All'interruzione del trattamento, può presentarsi una sindrome transitoria quale l'insonnia, 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, al fine di minimizzare l'ansia provocata da tali sintomi. Reazioni paradose e psichiatriche: le benzodiazepine e i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani. Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. In tali pazienti può precipitare il suicidio. AXILIUM deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti affetti da depressione.

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

### **Disturbi del sistema nervoso**

Amnesia: AXILIUM 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9. Sovradosaggio**

Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva di AXILIUM non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri deprimenti del SNC (incluso l'alcol). Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze e che possano manifestarsi depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma.

Speciale attenzione deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari durante una terapia d'urgenza.

### **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

I pazienti con lievi sintomi di intossicazione dovrebbero 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 AXILIUM.

Il flumazenil può essere utile come antidoto.

Per ulteriori informazioni riguardanti l'uso sicuro di flumazenil fare riferimento al RCP per i prodotti contenente flumazenil.

Gli antagonisti della morfina sono controindicati.

## 5. PROPRIETÀ 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, escretoria renale. Il lormetazepam, inoltre, non ha alcuna interferenza e sulla funzione epatica e sul metabolismo glicidico.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il lormetazepam presenta una bassissima tossicità acuta.

Specie animale	DL <sub>50</sub> per os	DL <sub>50</sub> i.p.
----------------	-------------------------	-----------------------

Topo	1400-2000	1500-2000
Ratto	>5000	>5000
Cane	>2000	--
Scimmia	>2000	--

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

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

Infine, non sono emersi dati indicativi per un'eventuale azione 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, essenza limone, aroma caramello e propilene glicole.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 30 giorni.

### **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" con copertura interna in politene.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

So.Se.PHARM S.r.l.

Via dei Castelli Romani, 22 - 00071 Pomezia (RM) - Italia

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

2,5 mg/ml Gocce orali, soluzione: A.I.C. n. 036149019

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

09-02-2005/03-03-2011

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