

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAVOR 1 mg COMPRESSE OROSOLUBILI
TAVOR 2,5 mg COMPRESSE OROSOLUBILI
TAVOR 1 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM
TAVOR 2,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM
TAVOR 2 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TAVOR 1 mg COMPRESSE OROSOLUBILI
Ogni compressa orosolubile contiene 1mg di lorazepam

TAVOR 2,5 mg COMPRESSE OROSOLUBILI
Ogni compressa orosolubile contiene 2,5 mg di lorazepam

TAVOR 1 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM
Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di lorazepam
Eccipiente con effetti noti:
Ogni compressa rivestita con film contiene 67,65 mg di lattosio

TAVOR 2,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM
Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di lorazepam
Eccipienti con effetti noti:
Ogni compressa rivestita con film contiene 134,8 mg di lattosio

TAVOR 2 mg/ml gocce orali, soluzione
Ogni ml di soluzione contiene 2 mg di lorazepam
20 gocce contengono 1 mg di lorazepam
50 gocce contengono 2,5 mg di lorazepam
Eccipiente con effetti noti:
Ogni ml di soluzione contiene 567 mg di etanolo
20 gocce (0,5 ml) contengono 284 mg di etanolo
50 gocce (1,25 ml) contengono 710 mg di etanolo
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orosolubili
Compresse rivestite con film
Gocce orali, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa.
Insonnia.

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio e solo per un trattamento a breve termine.

4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Tavor è somministrato per via orale.

Per avere risultati ottimali la dose, la frequenza di somministrazione e la durata della terapia devono

essere adattate individualmente secondo la risposta del paziente. La dose minima efficace deve essere prescritta per il più breve tempo possibile.

Le compresse orosolubili possono essere prese senza acqua, infatti si sciolgono rapidamente sulla lingua senza bisogno di essere deglutite.

Ogni compressa orosolubile presenta una tacca per un eventuale suddivisione.

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 (vedi sezione 4.4).

L'eventuale incremento della dose dovrebbe avvenire gradualmente, per evitare reazioni avverse. La dose serale dovrebbe essere incrementata prima di quella diurna.

Ansia

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 complessiva del trattamento, generalmente, non deve superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

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

In medicina generale, la maggior parte dei pazienti risponde ad un dosaggio di 2-3 compresse/compressa orosolubili da 1 mg pro die o 20 gocce 2-3 volte al giorno. Per casi particolarmente severi ed in psichiatria il dosaggio può essere aumentato fino a 3 o 4 compresse/compressa orosolubili da 2,5 mg pro die o 50 gocce 3-4 volte al giorno. Si consiglia di prendere la dose più alta la sera, prima di coricarsi.

Nei pazienti anziani o debilitati, si raccomanda un dosaggio iniziale di 1-2 mg al giorno in dosi suddivise, da adattarsi secondo le necessità e la tollerabilità.

In pazienti con insufficienza renale o epatica il dosaggio deve essere attentamente adattato secondo la risposta del paziente. I dosaggi più bassi possono essere sufficienti per tali pazienti.

Insonnia

Il trattamento deve essere il più breve possibile. 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.

Per i disturbi del sonno, 1-2 compresse/compressa orosolubili da 1 mg o 20-40 gocce, somministrate al momento di coricarsi, dovrebbero essere sufficienti. Qualora i disturbi fossero persistenti si consiglia di usare le compresse/compressa orosolubili da 2,5 mg.

Nei pazienti anziani o debilitati, si raccomanda un dosaggio iniziale di 1-2 mg al giorno in dosi suddivise, da adattarsi secondo le necessità e la tollerabilità (vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

In pazienti con insufficienza renale o epatica il dosaggio deve essere attentamente adattato secondo la risposta del paziente. Nell'insufficienza epatica dosaggi più bassi possono essere sufficienti per tali pazienti.

Come terapia nell'ansia prechirurgica, un dosaggio di 2-4 mg di Tavor può essere somministrato la sera precedente. Mentre per la gestione dell'ansia che precede procedure chirurgiche minori (ad es.: odontoiatriche), Tavor può essere somministrato 1-2 ore prima.

Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa.

La dose massima non deve essere superata.

4.3. CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;

- miastenia gravis;
- ipersensibilità alle benzodiazepine;
- grave insufficienza respiratoria;
- sindrome da apnea notturna;
- grave insufficienza epatica;
- glaucoma ad angolo stretto;
- durante la gravidanza e l'allattamento.

4.4. AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Rischio da uso concomitante di oppioidi:

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

Se viene presa la decisione di prescrivere Tavor in concomitanza con gli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni generali sul dosaggio).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e coloro che li assistono (ove applicabile) per renderli consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di benzodiazepine, incluso Tavor, può portare a depressione respiratoria potenzialmente fatale.

Gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi sono state riportate con l'uso delle benzodiazepine. Casi di angioedema riguardanti la lingua, la glottide o la laringe sono stati riportati in pazienti dopo aver assunto la prima dose o dosi successive di benzodiazepine. Alcuni pazienti che assumevano benzodiazepine hanno avuto sintomi addizionali come dispnea, chiusura della gola o nausea e vomito. Alcuni pazienti hanno avuto necessità di terapie al pronto soccorso. Se l'angioedema riguarda la lingua, la glottide o la laringe, si può verificare ostruzione delle vie respiratorie che potrebbe essere fatale.

I pazienti che sviluppano angioedema dopo trattamento con le benzodiazepine non devono essere trattati nuovamente con il farmaco.

Si consiglia di controllare periodicamente la necessità di continuare la terapia con Tavor. Come per le altre benzodiazepine il trattamento dei sintomi ansiosi dovrebbe essere di breve durata. Inoltre, nelle condizioni in cui si verificano ansia e tensioni associate a fenomeni contingenti della vita giornaliera non è necessario normalmente ricorrere all'uso di ansiolitici.

L'uso in soggetti predisposti alla dipendenza quali, per esempio, alcoolisti e farmacodipendenti, dovrebbe essere evitato del tutto, se possibile a causa della predisposizione di tali pazienti alla abitudine e alla dipendenza.

Tavor non è destinato al trattamento di disturbi depressivi primari o nel trattamento primario della psicosi.

Tolleranza

Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

I pazienti dovrebbero essere avvisati che in concomitanza del trattamento con benzodiazepine la tolleranza per alcol e altri farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale può diminuire, e che quindi queste sostanze dovrebbero essere evitate o ridotte.

Dipendenza-Astinenza-sindrome da interruzione improvvisa del trattamento

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con storia di abuso di droga, farmaci, alcool o con marcati disturbi della personalità. La possibilità di dipendenza è ridotta quando Tavor è usato nella dose appropriata con un trattamento a breve termine, mentre aumenta con l'uso di dosi maggiori e per periodi più lunghi. In generale le benzodiazepine devono essere prescritte solo per periodi brevi (2-4 settimane). L'uso continuo a lungo termine non è raccomandato.

Sintomi da astinenza (p. es. insonnia di rimbalzo) possono manifestarsi in seguito alla sospensione del dosaggio consigliato dopo una sola settimana di terapia. La brusca sospensione del trattamento deve essere evitata ed un esteso periodo di terapia deve essere seguito da un programma di graduale riduzione del dosaggio.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, fenomeni di rimbalzo, disforia, capogiri, nausea, diarrea, perdita di appetito. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni/delirio, scosse epilettiche o convulsioni. Le convulsioni/crisi epilettiche possono verificarsi più comunemente in pazienti con preesistenti disturbi di natura epilettica oppure che fanno uso di altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva quali gli antidepressivi.

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.

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. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno.

Sintomi da sospensione, specialmente i più gravi, sono più comuni in quei pazienti che hanno ricevuto dosi eccessive per un lungo periodo di tempo, essi possono però verificarsi anche dopo sospensione di benzodiazepine prese di continuo a dosaggi terapeutici, specie se la sospensione avviene in modo brusco.

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.

Il paziente deve essere consigliato di consultare il proprio medico sia prima di aumentare o diminuire la dose di farmaco, che prima di sospenderlo.

Ci sono evidenze di sviluppo di tolleranza agli effetti sedativi delle benzodiazepine. Tavor può dare potenziale abuso specialmente in pazienti con storia di abuso di droga e/o alcool.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione, ma non deve superare le quattro settimane per l'insonnia ed otto-dodici settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.

Inoltre, è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda o disturbi della memoria. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si deve accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche e paradose

Con l'uso di benzodiazepine sono state occasionalmente riportate reazioni paradose come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento, stati d'ansia, ostilità, eccitazione, disturbi del sonno/insonnia, eccitazione sessuale, sedazione, affaticamento, sonnolenza, atassia, confusione, depressione, smascheramento di depressione, capogiri, cambiamenti nella libido, impotenza, diminuzione dell'orgasmo. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Ansia e insonnia possono essere sintomi di varie altre patologie. Quindi dovrebbe essere preso in

considerazione che tali disturbi potrebbero essere dovuti a sottostanti patologie fisiche o psichiatriche.

Gruppi specifici di pazienti

Non è stata stabilita l'efficacia e la sicurezza d'impiego nei bambini sotto i 12 anni di età.

Le benzodiazepine non devono essere date ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, i pazienti anziani o debilitati e quelli con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) devono essere trattati con bassi dosaggi (vedere paragrafo 4.2) o non essere trattati affatto. I pazienti anziani o debilitati possono essere più suscettibili agli effetti di Tavor, pertanto tali pazienti devono essere monitorati frequentemente ed il loro dosaggio attentamente adattato a seconda della risposta del paziente. A causa del rischio di depressione respiratoria, le stesse misure prudenziali devono essere adottate per i pazienti con insufficienza cardiaca, bassa pressione arteriosa, funzione respiratoria compromessa, insufficienza respiratoria cronica, COPD (ostruzione polmonare cronica), sindrome da apnea notturna. Tali pazienti devono essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con Tavor (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici). Sebbene l'ipotensione arteriosa sia un evento raro, le benzodiazepine dovrebbero essere assunte con cautela nei pazienti in cui cadute improvvise della pressione sanguigna potrebbero avere complicanze cardiovascolari o cerebrovascolari.

Le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica, in quanto possono precipitare l'encefalopatia. Tavor non deve essere usato nei pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto, come tutte le benzodiazepine, può precipitare l'encefalopatia epatica

Le benzodiazepine non sono indicate per il trattamento primario della malattia psicotica. 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); in tali pazienti va evitata la somministrazione di elevate quantità di Tavor.

Una depressione preesistente può emergere o peggiorare durante l'uso di benzodiazepine, incluso Tavor. L'uso di benzodiazepine può smascherare la tendenza al suicidio in pazienti depressi ed esse non devono essere somministrate senza un'adeguata terapia antidepressiva.

Le benzodiazepine devono essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Tavor deve essere usato con cautela nei pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto, come tutte le benzodiazepine, può precipitare l'encefalopatia epatica.

In corso di trattamento prolungato o nel trattamento di pazienti con insufficienza renale o epatica è consigliabile procedere a frequenti controlli del quadro ematico e della funzione renale e/o epatica.

In pazienti con insufficienza renale o epatica il dosaggio deve essere attentamente adattato secondo la risposta del paziente.

In pazienti, nei quali disturbi gastrointestinali o cardiovascolari coesistono con l'ansia, va notato che Tavor non ha mostrato benefici significativi nel trattamento della componente gastrointestinale o cardiovascolare.

Pazienti anziani

Il lorazepam deve essere usato con cautela negli anziani a causa del rischio di sedazione e/o debolezza muscoloscheletrica che può aumentare il rischio di cadute, con gravi conseguenze in questa popolazione. Ai pazienti anziani deve essere somministrata una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2 Posologia).

Dilatazione dell'esofago è stata osservata in ratti trattati con lorazepam per più di un anno con un dosaggio di 6 mg/kg/die. La dose, alla quale tale effetto non si è verificato era di 1,25 mg/kg/die (circa 6 volte la dose terapeutica massima nell'uomo, che è di 10 mg/die).

L'effetto era reversibile solo se il trattamento veniva sospeso entro 2 mesi dalla prima osservazione del fenomeno. Il significato clinico di questo non è conosciuto. Comunque l'uso di Tavor per periodi prolungati e in pazienti geriatriche richiede precauzione e devono essere effettuati frequenti controlli dei sintomi riguardanti disturbi del tratto gastrointestinale superiore.

Informazioni sugli eccipienti:

Lattosio

Tavor 1 mg e 2,5 mg compresse rivestite con film contengono lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Etanolo

Tavor 2 mg/ml gocce orali, soluzione contiene etanolo.

Questo medicinale contiene 284 mg di alcol (etanolo) in ogni dose da 0,5 ml (20 gocce) o 710 mg di alcol (etanolo) in ogni dose da 1,25 ml (50 gocce) che è equivalente a 567 mg di alcol (etanolo) in ogni ml di soluzione (vedere paragrafo 2).

La quantità di alcol in 20 gocce di questo medicinale è equivalente a 7 ml di birra o 3 ml di vino.

La quantità di alcol in 50 gocce di questo medicinale è equivalente a 18 ml di birra o 7 ml di vino.

La quantità di alcol in questo medicinale non sembra avere effetto su adulti e adolescenti e i suoi effetti nei bambini non sono evidenti. Potrebbero verificarsi alcuni effetti nei bambini piccoli, per esempio sentirsi assonnati.

La co-somministrazione con medicinali contenenti per es. glicole propilenico o etanolo possono portare all'accumulo di etanolo e indurre effetti avversi, in particolare nei bambini piccoli con attività metabolica bassa o immatura.

L'alcol in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali. Da tenere in considerazione in soggetti predisposti alla dipendenza da alcol.

4.5. INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico onde evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

L'assunzione concomitante con alcool deve essere evitata, poiché l'effetto sedativo può essere aumentato. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

Associazione con i depressivi del sistema nervoso centrale (SNC): l'effetto depressivo del SNC, compresa la depressione respiratoria, può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con oppioidi, alcool, barbiturici, antipsicotici (neurolettici), ipnotici/sedativi, ansiolitici, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi (vedere paragrafo 4.4). In particolare, l'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o medicinali correlati come Tavor con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

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

La somministrazione contemporanea di Tavor con il valproato può risultare in un aumento delle concentrazioni nel plasma e ad una ridotta eliminazione di Tavor.

Il valproato può inibire la glucuronizzazione di lorazepam (quest'ultimo di conseguenza potrebbe avere concentrazioni sieriche aumentate, e aumentato rischio di sonnolenza); la dose di lorazepam dovrebbe essere ridotta di circa il 50% quando co-somministrato con valproato.

Altre sostanze possono aumentare l'effetto sedativo di lorazepam: sodio oxibato e rilassanti muscolari come il baclofen.

Caffeina

Può ridurre gli effetti sedativi e ansiolitici di lorazepam.

La somministrazione contemporanea di Tavor con il probenecid può risultare in una insorgenza più rapida o in un prolungamento dell'effetto di Tavor dovuti ad una maggiore emivita o ad una diminuita eliminazione totale. Il dosaggio del Tavor deve essere ridotto del 50% quando è co-somministrato con il probenecid.

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

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

Non è stato dimostrato che il sistema citocromo P-450 sia coinvolto nel metabolismo di Tavor e, diversamente da molte benzodiazepine, le interazioni farmacocinetiche che coinvolgono il sistema P-450 non sono state osservate con Tavor.

Sono stati riportati casi di eccessivo stupor, riduzione significativa della frequenza respiratoria e, in un caso, ipotensione, quando il Tavor è stato somministrato concomitantemente alla loxapina.

Con l'uso di lorazepam non sono state riportate o identificate interferenze nelle analisi di laboratorio.

4.6. FERTILITA', GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Tavor non deve essere usato durante la gravidanza. L'assunzione di benzodiazepine durante la gravidanza può causare danni al feto. Un aumentato rischio di malformazioni congenite associato con l'uso di agenti ansiolitici (clordiazepossido, diazepam, meprobamato), durante il primo trimestre di gravidanza, è stato suggerito in diversi studi; evitare sempre, quindi, la somministrazione di benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza.

Va considerata la possibilità di una gravidanza prima che una donna in età fertile cominci terapia con le benzodiazepine. Se Tavor è già stato prescritto a una donna in età fertile, questa dovrebbe essere avvisata di dover informare il proprio medico se sta programmando una gravidanza, oppure se sospetta di essere in gravidanza, per pianificarne la graduale sospensione.

Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve 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.

Nell'uomo i livelli ematici, ottenuti dal cordone ombelicale, indicano che Tavor e il suo glucuronide passano attraverso la placenta. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato. Sintomi quali ipoattività, ipotonia, moderata depressione respiratoria, ipotermia, apnea, problemi di nutrizione e risposte metaboliche alterate da diminuita resistenza al freddo sono state osservate in neonati le cui madri hanno fatto uso di benzodiazepine durante la fase tardiva della gravidanza o durante il parto.

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 per sviluppare i sintomi di astinenza nel periodo postnatale.

Sembra che nei neonati la coniugazione di Tavor avvenga lentamente essendo il suo glucuronide rintracciabile nelle urine per più di 7 giorni. La glucuronizzazione di Tavor può inibire competitivamente la coniugazione della bilirubina, portando all'iperbilirubinemia nel neonato.

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno, a meno che il beneficio atteso per la donna non superi il rischio potenziale per il neonato.

Sedazione ed incapacità ad assumere latte dal seno, si sono manifestate, durante l'allattamento, in neonati le cui madri assumevano benzodiazepine. I neonati nati da tali madri devono essere osservati per effetti farmacologici (comprese sedazione ed irritabilità).

4.7. EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.5).

Come per tutti i pazienti in terapia con farmaci che agiscono sul SNC, i pazienti devono essere avvertiti di

non utilizzare macchinari pericolosi e di non guidare fino a che non sia certo che essi non presentino sonnolenza o stordimento da Tavor.

Tavor gocce orali contiene etanolo (alcool), vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con Lorazepam in base alla frequenza come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

Classe Organo Sistemica	molto comune $\geq 1/10$	comune $\geq 1/100, < 1/10$	non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche/anafilattoidi
Patologie endocrine				SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Iponatremia, modificazioni dell'appetito
Disturbi psichiatrici		Depressione, smascheramento di stati depressivi preesistenti	Cambiamenti nella libido, alterazione della libido	Euforia, ideazione suicidaria/tentativi di suicidio, psicosi, alterazioni del comportamento, agitazione, aggressività, collera, disinibizione, abuso di benzodiazepine, dipendenza psichica, sviluppo di dipendenza fisica, disturbi del sonno, incubi, allucinazioni, delusione, disorientamento, irritabilità, ottundimento delle emozioni, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso [±]	Sonnolenza durante il giorno	Atassia, confusione		Coma, sintomi extrapiramidali, tremori, disartria/difficoltà nella articolazione del linguaggio, cefalea, convulsioni/crisi epilettiche, manifestazioni autonome, amnesia, amnesia anterograda, compromissione dell'attenzione/concentrazione, riduzione della vigilanza, disturbi dell'equilibrio, senso di instabilità
Patologie dell'occhio				disturbi della vista (compresi diplopia e offuscamento della vista), disturbi della funzione visiva
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigine

Patologie vascolari				Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Depressione respiratoria ^β , apnea, peggioramento dell'apnea notturna, peggioramento della patologia ostruttiva polmonare
Patologie gastrointestinali			Nausea	Costipazione, vari tipi di disturbi gastrointestinali
Patologie epatobiliari				Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Angioedema, sintomi dermatologici comprendenti reazioni anche molto gravi, reazioni allergiche cutanee, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Debolezza muscolare		
Patologie renali e urinarie				Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento			Fenomeni di rimbalzo, sintomi da astinenza, ipotermia
Esami diagnostici				Aumento della bilirubina, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina

± Gli effetti delle benzodiazepine sul SNC sono dose-dipendenti; la depressione del SNC più grave si verifica a dosaggi elevati.

β La portata della depressione respiratoria con le benzodiazepine è dose-dipendente; la depressione più grave si verifica a dosaggi elevati.

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 non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri depressivi del SNC (incluso l'alcool).

In esperienze postmarketing, il sovradosaggio con Tavor si è verificato predominantemente in combinazione con alcool e/o altri farmaci.

Nel trattamento dell'iperdosaggio di qualsiasi farmaco, deve essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze.

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, deve essere indotto il vomito (entro

un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico, subito dopo l'ingestione, con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza o in pazienti che presentano sintomi. Tali operazioni dovrebbero essere seguite dalle pratiche rianimative generali, dal monitoraggio dei segni vitali e dalla stretta osservazione del paziente. Qualora ci sia il rischio di aspirazione, l'induzione del vomito è sconsigliata.

Tavor è scarsamente dializzabile. Il glucuronide, metabolita inattivo di Tavor, può essere altamente dializzabile.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, deve essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza.

L'iperdosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, disartria, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, quali quelli che possono verificarsi a seguito di assunzione massiva a scopo suicida, oppure quando concomitantemente sono stati ingeriti altri farmaci o alcool, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, ipnosi, reazioni paradosse, depressione del SNC, depressione cardiovascolare, depressione respiratoria, coma di 1°-3° grado e morte. Il "Flumazenil" può essere utile come antidoto. Il medico deve essere a conoscenza del rischio di crisi epilettiche in associazione con il trattamento con il flumazenil, particolarmente in coloro che usano benzodiazepine da lungo tempo ed in caso di sovradosaggio da antidepressivi ciclici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ansiolitici, derivati benzodiazepinici

Codice ATC: N05BA06

Lorazepam (Tavor), agente anti-ansia, è una 1,4-benzodiazepina avente il seguente nome chimico: 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-diidro-3-idrossi-2H-1,4-benzodiazepin-2-one.

Lorazepam è una polvere quasi bianca, pressoché insolubile in acqua e poco solubile in alcool e cloroformio. Il peso molecolare è 321,2. Come tutte le benzodiazepine, Tavor esplica, in maniera proporzionale alla dose somministrata, azioni ansiolitiche, ipnotiche e tranquillanti.

L'esatto meccanismo d'azione delle benzodiazepine non è stato ancora chiarito; comunque, sembra che le benzodiazepine agiscano attraverso vari meccanismi. Presumibilmente le benzodiazepine esercitano i loro effetti attraverso un legame con specifici recettori a diversi siti entro il sistema nervoso centrale, o potenziando gli effetti di inibizione sinaptica o presinaptica, mediata dall'acido γ -aminobutirrico, oppure influenzando direttamente i meccanismi che generano il potenziale d'azione.

Tavor è terapeuticamente attivo a dosaggi estremamente bassi. La sua azione è caratterizzata da una ben dosata protezione contro gli effetti degli stress psichici e da una diminuzione delle reazioni emotive a tali stress; particolarmente marcato è il suo effetto ansiolitico.

Con la diminuzione o la soppressione dei fattori emotivi, Tavor rimuove le cause delle malattie di origine emotiva e psicoreattiva.

Nel campo della psicoterapia l'esplorazione psichica è avvantaggiata dal miglioramento del contatto tra il medico ed il paziente. L'effetto che ne deriva è un valido complemento alla psicoterapia.

Grazie al suo benefico effetto sull'umore e grazie alla protezione contro gli stress psichici, Tavor può appropriatamente completare la terapia antidepressiva ed essere quindi somministrato in combinazione con essa così come con altri comuni psicofarmaci di cui rinforza l'effetto, lo completa ed in parte lo accelera.

Con una singola dose alla sera, Tavor facilita il sonno ed il sonno così indotto è del tutto paragonabile al sonno normale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tavor, somministrato per via orale, viene assorbito rapidamente. Le concentrazioni massime nel plasma vengono raggiunte entro 2-3 ore circa dalla somministrazione. L'emivita di Tavor non coniugato nel plasma umano è di circa 12-16 ore. Alle concentrazioni clinicamente significative Tavor si lega per il 90% circa alle proteine plasmatiche. La coniugazione con acido glucuronico per formare il glucuronide inattivo di Tavor è il principale processo di trasformazione metabolica. Il 70-75% della dose viene escreto come glucuronide nelle urine. Nell'animale i glucuronidi di Tavor non hanno attività dimostrabile sul sistema nervoso centrale e non risulta essere prodotto nessun metabolita attivo.

I livelli plasmatici di Tavor sono proporzionali alla dose somministrata. Non esistono prove di eccessivo

accumulo di Tavor in caso di somministrazione per periodi fino a 6 mesi, né esiste in queste condizioni alcuna indicazione di induzione di enzimi farmaco-metabolizzanti. Tavor non è un substrato per enzimi N-dealchilanti del sistema citocromico P-450, né viene idrolizzato in maniera significativa.

Studi comparativi su soggetti giovani e soggetti anziani hanno dimostrato che la farmacocinetica di Tavor rimane inalterata con l'avanzare dell'età. In pazienti con malattie epatiche (epatite, cirrosi alcolica) non sono state riportate alterazioni dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo e dell'escrezione. Come con altre benzodiazepine, la farmacocinetica di lorazepam può essere alterata in caso di insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

Tavor ha mostrato una tossicità acuta bassissima con DL₅₀ pari a (per somministrazione orale): topo > 3000 mg/kg; ratto > 5000 mg/kg; cane > 2000 mg/kg.

Sono state condotte numerose prove di tossicità subacuta e cronica in ratti e cani. Sono state usate dosi che, rispetto al peso corporeo, sono migliaia di volte superiori a quelle fissate come terapia giornaliera nell'uomo.

Tavor ha dimostrato di avere una tossicità molto bassa. Esami istopatologici, oftalmologici ed ematologici, l'analisi dell'urina e del siero, le prove di metabolismo basale, hanno evidenziato che dosaggi estremamente alti non causano mutamenti biologici rilevanti.

Teratogenesi

Numerose prove condotte su conigli, ratti e topi escludono effetti teratogenetici di lorazepam.

Carcinogenesi, mutagenesi

Nessuna prova di potenziale carcinogenico è emersa in ratti o topi durante uno studio di 18 mesi con Tavor somministrato per via orale. Un'indagine sull'attività mutagenica di Tavor sulla *Drosophila melanogaster* ha indicato che questo farmaco è inattivo dal punto di vista mutagenico.

Studi sulla fertilità

Uno studio sui ratti nel periodo precedente l'impianto, effettuato con Tavor per via orale alla dose di 20 mg/kg, non ha evidenziato alcuna riduzione della fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti:

TAVOR 1 mg Compresse Orosolubili; TAVOR 2,5 mg Compresse Orosolubili
gelatina; mannitolo

TAVOR 1 mg Compresse rivestite con film; TAVOR 2,5 mg Compresse rivestite con film

Nucleo della compressa:

lattosio

cellulosa microcristallina

polacrilin potassio

magnesio stearato

Film di rivestimento:

idrossipropilmetilcellulosa,

polietilenglicole 6000

titanio diossido

talco

TAVOR 2 mg/ml gocce orali, soluzione

mannitolo, **etanolo**, acqua deionizzata

6.2 Incompatibilità

A tutt'oggi non è nota alcuna incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro:
Compresse rivestite con film: 2 anni
Compresse orosolubili e gocce: 3 anni.

Le gocce orali dopo ricostituzione: 30 giorni; conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna in particolare se non quelle comuni a tutti i farmaci.

Compresse orosolubili e Compresse rivestite con film 1,0 mg e 2,5 mg: non conservare al di sopra di 25°C.

Gocce: per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TAVOR 1 mg Compresse orosolubili: Blister astuccio contenente 20 compresse orosolubili

TAVOR 2,5 mg Compresse orosolubili: Blister astuccio contenente 20 compresse orosolubili

TAVOR 1 mg Compresse:

Blister (in PVC e alluminio) 20 compresse rivestite con film

Blister (in PVC e alluminio) 30 compresse rivestite con film

TAVOR 2,5 mg Compresse:

Blister (in PVC e alluminio) 20 compresse rivestite con film

Blister (in PVC e alluminio) 30 compresse rivestite con film

TAVOR 2 mg/ml gocce orali, soluzione: Flacone in vetro contenente 10 ml di soluzione

6.6. Precauzioni particolari per la conservazione e la manipolazione

Vedere quanto riportato al paragrafo 4.2.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l., Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tavor 1 mg compresse orosolubili, 20 compresse AIC n. 022531103

Tavor 2,5 mg compresse orosolubili, 20 compresse AIC n. 022531127

Tavor 1 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVC/Al AIC n. 022531053

Tavor 1 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC/Al AIC n. 022531192

Tavor 2,5 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVC/Al AIC n. 022531077

Tavor 2,5 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC/Al AIC n. 022531204

Tavor 2 mg/ml gocce orali, soluzione AIC n. 022531091

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Compresse orosolubili:

Data della prima autorizzazione 05/07/1990; Data del rinnovo più recente: 20/09/2016

Compresse rivestite con film:

Data della prima autorizzazione: 29/04/1972; Data del rinnovo più recente: 20/09/2016

Gocce orali, soluzione:

Data della prima autorizzazione: 01/08/1980; Data del rinnovo più recente: 20/09/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco