RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Control 1 mg compresse
Control 2,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Control 1 mg compresse
Una compressa contiene: lorazepam 1 mg

Control 2,5 mg compresse
Una compressa contiene: lorazepam 2,5 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

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

Control 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.
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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ansia
Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile.
A titolo indicativo si consiglia:

Disturbi d'ansia: 1 compressa da 1 mg, 1-3 volte al giorno.
Oppure: ½-1 compressa da 2,5 mg, 1-3 volte al giorno.
Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica e/o renale la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati da adattarsi secondo la risposta del paziente.

Il paziente dovrebbe essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato dovrebbe essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento, generalmente, non dovrebbe 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 dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Insonnia
Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile.

A titolo indicativo si consiglia
Insonnia: da 1 a 2,5 mg alla sera, prima di coricarsi.
Nel trattamento di pazienti anziani o debilitati la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.
I pazienti con compromissione della funzionalità epatica e/o renale devono assumere una dose ridotta.
Il trattamento deve essere iniziato con la dose più bassa indicata.
Non si deve superare la dose massima.

La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a 2 settimane, fino ad un massimo di 4 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.
In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in caso affermativo, ciò non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Il trattamento dovrebbe essere iniziato con la dose consigliata più bassa.
La dose massima non dovrebbe essere superata.
Le dosi giornaliere e la durata del trattamento devono essere stabilite a giudizio del medico.

Pazienti anziani e debilitati

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nel trattamento di pazienti anziani o debilitati la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati da adattarsi secondo le necessità e la tollerabilità. (vedere il paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Modo di somministrazione
Control può essere somministrato in qualsiasi momento indipendentemente dall'assunzione dei pasti.

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

Lorazepam dovrebbe essere usato con cautela in pazienti con funzione respiratoria compromessa (ad esempio nei pazienti con BPCO o sindrome delle apnee notturne).
L'uso di benzodiazepine, incluso Control, 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 lorazepam. Come per le altre benzodiazepine il trattamento dei sintomi ansiosi dovrebbe essere di breve durata. Inoltre, nelle condizioni in cui si verifichino 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Rischio derivante dall'uso concomitante di oppioidi:
L'uso concomitante di Control e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine come Control o farmaci correlati ad essi, con oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni alternative di trattamento. Se viene presa la decisione di prescrivere Control 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 anche le raccomandazioni generali sulla dose al paragrafo 4.2).
I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e le persone che li assistono (ove applicabile) per renderli consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

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 nei pazienti con una storia di abuso di droga, farmaci, alcol o con marcati disturbi della personalità.
La possibilità di dipendenza è ridotta quando Control 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 (per esempio insonnia da rimbalzo) possono manifestarsi in seguito alla sospensione del dosaggio consigliato dopo una 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 e 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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, iper-reflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia.

Insonnia e 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 d'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.
Control può dare potenziale abuso specialmente in pazienti con storia di abuso di droga e/o alcol.
Le benzodiazepine dovrebbero essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcol.

Durata del trattamento
La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione, ma non dovrebbe superare le 4 settimane per l'insonnia e 8 - 12 settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non dovrebbe 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 dovrebbe accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche e paradosse
Con l'uso di benzodiazepine sono state occasionalmente riportate reazioni paradosse come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazione del comportamento, stati d'ansia, ostilità, eccitazione, disturbi del sonno/insonnia, eccitazione sessuale, sedazione, affaticamento, sonnolenza, atassia, confusione, depressione, smascheramento di depressione, capogiri, cambiamenti della 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 dovrebbero essere date ai bambini senza valutazione attenta della effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, pazienti anziani o debilitati e quelli con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) devono essere trattati con bassi dosaggi o non devono essere trattati affatto (vedere paragrafo 4.2).

<u>Pazienti anziani</u>
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").

Le benzodiazepine possono essere associate ad un aumentato rischio di cadute, poiché associato a reazioni avverse come atassia, debolezza muscolare, senso d'instabilità, sonnolenza, stanchezza; per questo si raccomanda di trattare i pazienti anziani con particolare cautela.

Egualmente una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria. Le stesse misure prudenziali devono essere adottate per i pazienti con insufficienza cardiaca e bassa pressione sanguigna, funzione respiratoria compromessa, insufficienza respiratoria cronica, BPCO (broncopatia cronica ostruttiva), sindrome da apnea notturna i quali dovrebbero essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con Control (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici). Sebbene l'ipotensione

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.
Control non è indicato nei pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto, come tutte le benzodiazepine, può precipitare l'encefalopatia epatica.
Le benzodiazepine non sono destinate al trattamento di disturbi depressivi primari o del trattamento primario della malattia psicotica.
Le benzodiazepine non dovrebbero essere utilizzate 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 Control.
Una depressione preesistente può emergere o peggiorare durante l'uso di benzodiazepine, incluso
Control. L'uso di benzodiazepine può smascherare la tendenza al suicidio in pazienti depressi ed esse non devono essere somministrate senza un'adeguata terapia antidepressiva.

Alcuni pazienti possono manifestare discrasia, e altri possono avere incremento degli enzimi epatici.

Lorazepam 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 caso di trattamento prolungato o nel trattamento di pazienti con insufficienza renale o epatica o quando sono necessarie cicliche ripetizioni della terapia, è consigliabile procedere a controlli del quadro ematico e della funzione epatica e/o renale.
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 lorazepam non ha mostrato benefici significativi nel trattamento della componente gastrointestinale o cardiovascolare.

Dilatazione dell'esofago e 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 lorazepam per periodi prolungati e in pazienti geriatrici richiede precauzione e devono essere effettuati frequenti controlli dei sintomi riguardanti disturbi del tratto gastrointestinale superiore.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Control contiene 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.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare attenzione e vigilanza da parte del medico per evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione.

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

Associazione con i deprimenti del SNC: l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con alcol, barbiturici, antipsicotici (neurolettici), ipnotici/sedativi, ansiolitici, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

Oppioidi:
L'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine come Control o farmaci correlati ad essi insieme ad 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).

L'uso concomitante di clozapina e Control può produrre sedazione marcata, salivazione eccessiva, atassia.
La somministrazione contemporanea di Control con il valproato può risultare in un aumento delle concentrazioni nel plasma e ad una ridotta eliminazione di Control.

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.
La terapia concomitante di lorazepam con probenecid può risultare nel più rapido inizio o nel prolungare gli effetti di lorazepam, ciò a causa dell'incremento della sua emivita e della sua ridotta clearance. In tal caso la dose di lorazepam dovrà essere ridotta del 50% circa.
Anche altre sostanze possono aumentare l'effetto sedativo delle benzodiazepine: cisapride, lofexidina, nabilone, disulfiram e miorilassanti – baclofen e tizanidina.
Evitare l'uso concomitante con sodio oxibato, poiché l'effetto sedativo del lorazepam può essere aumentato.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

L'uso concomitante di fenobarbital può avere effetti additivi sul sistema nervoso centrale; dovrebbero esserci speciali precauzioni nell'aggiustamento della dose iniziale.

Gli effetti collaterali potrebbero essere più evidenti in associazione con barbiturici e idantoina.

Caffeina
Può ridurre gli effetti sedativi e ansiolitici di lorazepam.

4.6. **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza
Control 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 Control 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 medicinale viene prescritto ad una donna in età fertile, questa 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nell'uomo i livelli ematici, ottenuti dal cordone ombelicale, indicano che lorazepam e il suo glucuronide passano attraverso la placenta.
Se, per gravi motivi medici, il lorazepam è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio a 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 di sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo post-natale.
Sembra che nei neonati la coniugazione di Control avvenga lentamente essendo il suo glucuronide rintracciabile nelle urine per più di 7 giorni. La glucuronizzazione di Control può inibire competitivamente la coniugazione della bilirubina, portando all'iperbilirubinemia nel neonato.

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

Fertilità
Se il farmaco viene prescritto a una donna in età fertile, la paziente deve essere informata della necessità di informare il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale.

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

Control altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.
La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione, della funzione muscolare, le vertigini, i disturbi della vista 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 lorazepam.

4.8. Effetti indesiderati

Se la posologia non viene adattata alle esigenze individuali, possono comparire effetti secondari dovuti ad una eccessiva sedazione e a rilassamento muscolare, quali: sonnolenza, ottundimento delle emozioni, riduzione della

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, visione doppia. Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza:

Molto comune (≥1/10); Comune (≥1/100, <1/10); Non comune (≥1/1.000, <1/100); Rare (≥1/10.000, <1/1.000); Molto rare (<1/10.000); Non nota (non può essere stimata con i dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto rare: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Molto rare: ipersensibilità comprese anafilassi e reazioni anafilattoidi.

Patologie endocrine

Molto rare: SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico), iponatriemia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non nota: modificazioni dell'appetito.

Disturbi psichiatrici
Comune: depressione, smascheramento di stati depressivi preesistenti.
Non comune: cambiamento nella libido, alterazioni della libido.
Rare: perdita delle emozioni, disinibizione, euforia, disturbi del sonno, diminuzione dell'orgasmo.
Non nota: ideazione suicidaria/tentativi di suicidio, psicosi, alterazioni del comportamento, agitazione, aggressività, collera, abuso di benzodiazepine, dipendenza psichica, sviluppo di dipendenza fisica, incubi, allucinazioni, delusione, disorientamento, irritabilità, ottundimento delle emozioni, irrequietezza, sindrome da astinenza (vedi paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Patologie del sistema nervoso
Molto comuni: sonnolenza diurna, sedazione.
Comuni: atassia, confusione, tremori e vertigini.
Rare: cefalea, riduzione della vigilanza, disartria/difficoltà nella articolazione del linguaggio, amnesia anterograda transitoria o disturbi della memoria.
Molto rare: coma, sintomi extrapiramidali.
Non nota: convulsioni/crisi epilettiche, manifestazioni autonomiche, amnesia, compromissione dell'attenzione/concentrazione, disturbi dell'equilibrio, senso di instabilità

Patologie dell'occhio
Rare: disturbi della vista (compresi diplopia e offuscamento della vista).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie vascolari
Rare: ipotensione (vedi paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Rare: depressione respiratoria, apnea, peggioramento dell’apnea notturna, peggioramento della malattia polmonare ostruttiva.

Patologie gastrointestinali
Non comune: nausea.
Rare: costipazione, modifiche della salivazione.
Non nota: vari tipi di disturbi gastrointestinali

Patologie epatobiliari
Rare: ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Rare: reazioni allergiche cutanee, dermatiti allergiche, alopecia.
Non nota: Angioedema, sintomi dermatologici comprendenti reazioni anche molto gravi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Comune: debolezza muscolare.

Patologie renali e urinarie
Non nota: ritenzione urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Rare: impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comune: affaticamento.
Comune: astenia.
Molto rare: ipotermia.
Non nota: fenomeni di rimbalzo.

Esami diagnostici
Raro: 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.

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

<u>Segnalazione delle reazioni avverse sospette</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 deprimenti del SNC (incluso l'alcol).

In esperienze postmarketing, il sovradosaggio con lorazepam 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, dovrebbe essere indotto il vomito (entro 1 ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico 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.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale dovrebbe essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza.
Lorazepam è scarsamente dializzabile. Il glucuronide, metabolita inattivo di lorazepam, può essere altamente dializzabile.

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.
L'iperdosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del SNC che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, disartria, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, e soprattutto quando sono assunti concomitantemente altri farmaci ad azione depressiva sul SNC o alcol o a seguito di assunzione massiva a scopo suicida i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, ipnosi, reazioni paradosse, depressione del SNC, depressione cardiovascolare, depressione respiratoria, coma di 1°-3° grado e morte.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ansiolitici/Derivati benzodiazepinici, codice ATC: N05BA06

Il principio attivo del Control, il lorazepam, è un derivato benzodiazepinico che presenta azioni qualitativamente simili ma più intense del clordiazepossido e del diazepam, sia come ansiolitico che come anticonvulsivante, consentendo pertanto il suo impiego a dosaggi notevolmente ridotti.

Meccanismo d'azione
L'esatto meccanismo di 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, potenziando gli effetti di inibizione sinaptica o presinaptica mediata dall'acido γ-aminobutirrico, oppure influenzando direttamente i meccanismi che generano il potenziale d'azione.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Il lorazepam viene assorbito rapidamente dall'apparato digerente.

Distribuzione
Dopo 1-2 ore è presente nel siero, con una biodisponibilità di circa il 90%. Le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte dopo circa due ore in seguito ad una somministrazione orale e si mantengono elevate per circa 4 ore per poi scendere gradatamente nelle 24 ore.

Biotrasformazione
Il lorazepam è legato per circa l'85% alle proteine plasmatiche e non necessita di processi di biotrasformazione che lo rendano attivo. Viene prontamente trasformato in forma idrosolubile nel fegato a glucuronide inattivo.

Eliminazione
Eliminato per via renale per il 99% circa.
Il tempo di eliminazione è lento: l'escrezione urinaria a 96 ore è del 66%.
L'emivita di eliminazione è pari a 14± 5 ore.
Il volume di distribuzione è di 1,3 l/kg.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

DL_{50} - os - topo >3000 mg/kg; ratto >5000 mg/kg; cane >2000 mg/kg. Le prove di tossicità subacuta e cronica nelle diverse specie animali hanno permesso di evidenziare che il principio attivo è ben tollerato a dosaggi estremamente superiori a quelli utilizzati in terapia umana.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il lorazepam non interferisce sullo sviluppo embrionale né sui processi riproduttivi.
Numerose prove condotte su coniglio, ratto e topo escludono effetti teratogeni di lorazepam.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, amido di mais, magnesio stearato, amberlite IRP 88.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Control 1 mg: blister in PVC/Alluminio da 15 compresse
confezione da 30 compresse

Control 2,5 mg: blister in PVC/Alluminio da 10 compresse
confezione da 20 compresse

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Farmaceutico SIT S.r.l. – via Cavour, 70 – 27035 Mede (PV)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Control 1 mg AIC 022959011
Control 2,5 mg AIC 022959023

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 Ottobre 1974
Data del rinnovo più recente: 11 agosto 2016

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).