

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lorazepam ratiopharm 1 mg compresse rivestite con film
Lorazepam ratiopharm 2,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lorazepam ratiopharm 1 mg compresse rivestite con film

Ogni *compressa rivestita con film da 1 mg* contiene:

- principio attivo: lorazepam 1 mg.

Lorazepam ratiopharm 2,5 mg compresse rivestite con film

Ogni *compressa rivestita con film da 2,5 mg* contiene:

- principio attivo: lorazepam 2,5 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

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

Ansia

1 compressa da 1 mg, 1 - 3 volte al giorno.

Nei casi più gravi: ½ - 1 compressa da 2,5 mg, 1 - 3 volte al giorno.

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.

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

Insomnia

da 1 mg a 2,5 mg alla sera.

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.

Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa. La dose massima non deve essere superata.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani e debilitati

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

In questi pazienti o in pazienti debilitati, si raccomanda un dosaggio iniziale di 1-2 mg al giorno in dosi suddivise, da adattarsi secondo le necessità e tollerabilità (vedere il paragrafo 4.4)

Pazienti con insufficienza renale o epatica

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

4.3 Controindicazioni

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

- Ipersensibilità alle benzodiazepine.
- Miastenia gravis.
- Grave insufficienza respiratoria.
- Grave insufficienza epatica.
- Sindrome da apnea notturna.
- Glaucoma ad angolo stretto.
- Gravidanza ed allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di benzodiazepine, incluso lorazepam, 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 questa classe di medicinali.

Si consiglia di controllare periodicamente la necessità di continuare la terapia con Lorazepam ratiopharm.

Come per le altre benzodiazepine il trattamento dei sintomi ansiosi deve 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, alcolisti e farmacodipendenti, deve essere evitato del tutto, se possibile a causa della predisposizione di tali pazienti alla abitudine e alla dipendenza.

Tolleranza

Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane. Inoltre, ci sono evidenze di sviluppo di tolleranza anche agli effetti sedativi delle benzodiazepine.

I pazienti devono 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 devono 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 una storia di abuso di droga, farmaci, alcol o con marcati disturbi della personalità.

Sintomi da astinenza (ad es. insonnia di rimbalzo) possono manifestarsi in seguito alla sospensione del dosaggio consigliato dopo una sola settimana di terapia.

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. Questi 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.

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 4 settimane per l'insonnia ed 8 - 12 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. Si deve informare il paziente quando inizia il trattamento che esso sarà di durata limitata e si deve spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente. Inoltre, si deve informare il paziente della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale.

Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possono diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.

Quando si usano benzodiazepine con una lunga durata di azione, è importante avvisare il paziente che è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con una durata di azione breve, poiché possono comparire sintomi da astinenza.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda o altri 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 paradosse.

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano accadere reazioni 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 deve essere preso in considerazione che tali disturbi potrebbero essere dovuti a sottostanti patologie fisiche o psichiatriche.

Rischi derivanti dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Lorazepam ratiopharm e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine, o farmaci correlati ed oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternative. Se viene presa la decisione di prescrivere Lorazepam ratiopharm 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 paragrafo 4.2 per le raccomandazioni generali sul dosaggio).

I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chiunque si prenda cura di loro (se applicabile) al fine di renderli consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

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.

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). Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, infatti 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 del lorazepam, pertanto tali pazienti devono essere monitorati frequentemente ed il loro dosaggio attentamente adattato a seconda della risposta del paziente.

Eguale, una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza cardiaca, ipotensione, funzione respiratoria compromessa, insufficienza respiratoria cronica, BPCO (malattia polmonare ostruttiva cronica) a causa del rischio di depressione respiratoria. Tali pazienti devono essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con lorazepam (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici).

Le benzodiazepine possono causare ipotensione, sebbene sia un evento raro. Pertanto, le benzodiazepine devono 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. Le benzodiazepine non sono indicate per il trattamento primario di disturbi depressivi o del disturbo psicotico.

Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione, infatti il suicidio può essere precipitato in tali pazienti e pertanto, va evitata la somministrazione di elevate quantità di Lorazepam ratiopharm. Una depressione preesistente può emergere o peggiorare durante l'uso di

benzodiazepine, incluso il lorazepam. 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 alcol.

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 il lorazepam non ha mostrato benefici significativi nel trattamento della componente gastrointestinale o cardiovascolare.

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 Lorazepam ratiopharm per periodi prolungati e in pazienti geriatrici richiede precauzione e devono essere effettuati frequenti controlli dei sintomi riguardanti disturbi del tratto gastrointestinale superiore.

Lorazepam ratiopharm 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 d'interazione

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

L'assunzione concomitante con alcol deve essere evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcol. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Associazione con farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale (SNC): l'effetto depressivo centrale, compresa la depressione respiratoria, può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con oppioidi, alcol, barbiturici, antipsicotici (neurolettici), ipnotici/sedativi, ansiolitici, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi (vedere paragrafo 4.4). Nel caso di analgesici narcotici può

avvenire un aumento dell'euforia, conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine, o medicinali correlati, come Lorazepam ratiopharm, 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 del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

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

La somministrazione contemporanea di lorazepam e valproato può risultare in un aumento delle concentrazioni nel plasma e ad una ridotta eliminazione del lorazepam, con conseguente aumento del rischio di sonnolenza.

Infatti, il valproato può inibire la glucuronizzazione del lorazepam e pertanto la dose di quest'ultimo deve essere ridotta di circa il 50% quando co-somministrato con valproato.

Anche altre sostanze, come il sodio oxibato o rilassanti muscolari come il baclofene, possono aumentare l'effetto sedativo del lorazepam.

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

La caffeina può ridurre gli effetti sedativi e ansiolitici di lorazepam. La somministrazione di teofilline o aminofilline può ridurre gli effetti delle benzodiazepine, incluso il lorazepam.

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

Non è stato dimostrato che il sistema del citocromo P-450 sia coinvolto nel metabolismo del lorazepam e, diversamente da molte benzodiazepine, le interazioni farmacocinetiche che coinvolgono il sistema del citocromo P-450 non sono state osservate con lorazepam. Sono stati riportati casi di eccessivo stupor, riduzione significativa della frequenza respiratoria e, in un caso, ipotensione, quando il lorazepam è stato somministrato concomitantemente alla loxapina.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Lorazepam ratiopharm non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). 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. Si deve escludere la possibilità di una gravidanza in atto prima che una donna in età fertile cominci la terapia con le benzodiazepine.

Se Lorazepam ratiopharm viene prescritto ad una donna in età fertile, la paziente 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 il lorazepam 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 a dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato, dovuti all'azione del farmaco, quali ipoattività, ipotermia, ipotonia, moderata depressione respiratoria, apnea, problemi di nutrizione e risposte metaboliche alterate da diminuita resistenza al freddo.

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.

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

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno (vedere paragrafo 4.3), a meno che il beneficio atteso per la donna non superi il rischio potenziale per il neonato. Durante l'allattamento, nei neonati le cui madri assumevano benzodiazepine, si sono manifestate sedazione ed incapacità ad assumere latte dal seno. I neonati nati da tali madri devono essere monitorati per effetti farmacologici (comprese sedazione ed irritabilità).

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

Lorazepam ratiopharm può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare veicoli e di usare 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 usare macchinari pericolosi e di non guidare veicoli fino a che non sia certo che essi non presentino sonnolenza o stordimento da lorazepam.

4.8 Effetti indesiderati

Sonnolenza durante il giorno, ottundimento delle emozioni, riduzione della 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. Sono state segnalate occasionalmente altre reazioni avverse che comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido e reazioni a carico della cute.

Amnesia

Amnesia anterograda può verificarsi anche ai dosaggi terapeutici; il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 4.4).

Depressione

Durante l'uso prolungato di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente.

Reazioni psichiatriche e paradosse

Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, disturbo del comportamento.

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi e sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere paragrafo 4.4). È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con lorazepam in base alle seguenti frequenze: 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 definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota: agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazione anafilattica e reazione anafilattoide, ipersensibilità.

Patologie endocrine

Non nota: secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: iponatremia, disturbo dell'appetito.

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, smascheramento di stati depressivi preesistenti, stato confusionale.

Non comune: disturbo della libido.

Non nota: idea suicida, tentato suicidio, disturbo psicotico, disturbo del comportamento, agitazione, aggressione, collera, disinibizione, abuso di farmaci, dipendenza da sostanze d'abuso, disturbo del sonno, incubo, allucinazione, delusione, disorientamento, umore euforico, irritabilità, disturbo delle emozioni, irrequietezza.

Patologie del sistema nervoso[±]

Molto comune: sonnolenza diurna

Comune: atassia.

Non nota: coma, disturbo extrapiramidale, tremore, disartria, crisi convulsiva, epilessia, crisi autonoma, amnesia, amnesia anterograda, alterazione dell'attenzione, riduzione del livello di coscienza, disturbo dell'equilibrio, sensazione di anormalità, cefalea.

Patologie dell'occhio

Non nota: compromissione della visione, diplopia, visione offuscata.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non nota: vertigine.

Patologie vascolari

Non nota: ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: depressione respiratoria^B, apnea, peggioramento della sindrome di apnea del sonno, peggioramento della patologia ostruttiva delle vie aeree.

Patologie gastrointestinali

Non comune: nausea.

Non nota: stipsi, disturbo gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

Non nota: itterizia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: angioedema, sintomi dermatologici comprendenti reazioni anche molto gravi, dermatite allergica, alopecia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: debolezza muscolare.

Patologie renali e urinarie

Non nota: ritenzione di urina.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: stanchezza.

Non nota: effetto rimbalzo, sindrome da astinenza, ipotermia.

Esami diagnostici

Non nota: bilirubina ematica aumentata, transaminasi aumentate, fosfatasi alcalina ematica aumentata.

[±] 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 rappresentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri depressivi del SNC (incluso alcol).

In esperienze postmarketing, il sovradosaggio con il lorazepam si è verificato predominantemente in combinazione con alcol e/o altri farmaci. Nel trattamento del sovradosaggio 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.

Tali operazioni devono 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. Il lorazepam è scarsamente dializzabile. Il glucuronide, metabolita inattivo del lorazepam, può essere invece altamente dializzabile.

Se non si osserva un 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.

Il sovradosaggio 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, come quelli che possono verificarsi a seguito di assunzione massiva a scopo suicida, oppure quando concomitantemente sono stati ingeriti altri farmaci o alcol, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, ipnosi, reazioni paradose, 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 al trattamento con il flumazenil, particolarmente in coloro che usano benzodiazepine da lungo tempo ed in caso di sovradosaggio da antidepressivi triciclici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ansiolitici, derivati benzodiazepinici, codice ATC: N05BA06.

Il lorazepam 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. Il suo peso molecolare è 321,2.

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.

Lorazepam 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, lorazepam 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 e 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, lorazepam può appropriatamente completare la terapia antidepressiva ed essere quindi somministrato in combinazione con essa così come con altri comuni psicofarmaci di cui rinforza, completa ed in parte accelera l'effetto.

I risultati delle indagini volte a verificare gli eventuali effetti cardiocircolatori e respiratori hanno dimostrato che lorazepam, somministrato per via orale o endoperitoneale, non influenza la pressione arteriosa sistemica, l'elettrocardiogramma e lo pneumogramma. Come tutte le benzodiazepine, lorazepam esplica, in maniera proporzionale alla dose somministrata, azioni ansiolitiche, ipnotiche e tranquillanti.

Dalle prove sperimentali volte a valutarne l'attività farmacologica è risultato che lorazepam:

- induce il sonno a seguito di dosi non ipnotiche di esobarbital e lo prolunga per dosi ipnotiche dello stesso barbiturico;
- possiede attività anticonvulsivante, dimostrata nei confronti di agenti convulsivanti chimici (stricnina, pentametilentetrazolo) e fisici (elettroshock);
- svolge un effetto inibitore sull'attività motoria spontanea;
- svolge notevole attività inibitoria nei confronti della ipermotilità indotta da metamfetamina.

Tale spettro farmacologico è caratteristico dei derivati benzodiazepinici psicoattivi, comunemente indicati come ansiolitici.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lorazepam, somministrato per via orale, viene assorbito rapidamente. Gli studi di farmacocinetica hanno rilevato che le più elevate concentrazioni sieriche di lorazepam (libero e coniugato) sono acquisite 2 - 3 ore dopo la somministrazione: gli effetti farmacologici scompaiono in genere entro la 6^a - 8^a ora, benché i livelli sierici siano apprezzabili anche alla 24^a ora.

L'emivita plasmatica del lorazepam non coniugato è di circa 12 - 16 ore. Il lorazepam si lega alle proteine plasmatiche in misura dell'85 - 90%.

Circa 2/3 delle dosi somministrate sono escrete con le urine, sotto forma di glucuronide, entro la 96^a ora, mentre le feci contengono meno dell'1% di lorazepam libero.

Nell'animale i glucuronidi di lorazepam non hanno dimostrato di possedere attività sul sistema nervoso centrale, non risulta che venga prodotto alcun metabolita attivo.

I livelli plasmatici di lorazepam sono proporzionali alla dose somministrata.

Non esistono prove di eccessivo accumulo di lorazepam in caso di somministrazione per periodi fino a 6 mesi, nè esiste in queste condizioni alcuna indicazione di induzione di enzimi farmaco-metabolizzanti.

Lorazepam non è un substrato per enzimi N-dealchilanti del sistema citocromico P-450, nè viene idrolizzato in maniera significativa.

Studi comparativi su soggetti giovani e soggetti anziani hanno dimostrato che la farmacocinetica di Lorazepam 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

Lorazepam 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.

Lorazepam 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 lorazepam somministrato per via orale.

Un'indagine sull'attività mutagenica di lorazepam 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 lorazepam per via orale alla dose di 20 mg/kg, non ha evidenziato alcuna riduzione della fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lorazepam ratiopharm 1 mg compresse rivestite con film:

Contenuto della compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, polacrillin di potassio, magnesio stearato.

Film di rivestimento: ipromellosa, macrogoli, titanio diossido, talco.

Lorazepam ratiopharm 2,5 mg compresse rivestite con film

Contenuto della compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, polacrillin di potassio, magnesio stearato.

Film di rivestimento: ipromellosa, macrogoli, titanio diossido, talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC e alluminio in astuccio litografato.

20 compresse rivestite con film da 1 mg.

20 compresse rivestite con film da 2,5 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH - Graf-Arco Strasse 3 - Ulm (Germania)

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

Lorazepam ratiopharm 1 mg compresse rivestite con film: A.I.C. n.
035541010

Lorazepam ratiopharm 2,5 mg compresse rivestite con film: A.I.C. n.
035541022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 Aprile 2003

Data del rinnovo più recente: 07 Aprile 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO