

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lorazepam Hexal 1 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di lorazepam
Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 67,65 mg di lattosio monoidrato.

Lorazepam Hexal 2,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di lorazepam
Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 134,8 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita 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.

4.1 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione

Uso orale

Posologia

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.

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 il 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 una rivalutazione della condizione del paziente.

In medicina generale, la maggior parte dei pazienti risponde ad un dosaggio di 2-3 compresse da 1 mg pro die. Per casi particolarmente gravi ed in psichiatria il dosaggio può essere aumentato fino a 3 o 4 compresse da 2,5 mg 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 epatica e/o renale 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. In generale, la durata del trattamento varia da pochi giorni a due settimane, fino ad un massimo di 4 settimane, compreso il periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; tale estensione, non deve avvenire senza un'accurata rivalutazione della condizione del paziente.

Per i disturbi del sonno, 1-2 compresse da 1 mg, somministrate al momento di coricarsi, dovrebbero essere sufficienti. Qualora i disturbi fossero persistenti si consiglia di usare le compresse 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.

In pazienti con insufficienza epatica e/o renale, 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 pre-chirurgica, si raccomanda un dosaggio di 2-4 mg di Lorazepam Hexal la sera precedente e/o 1-2 ore prima dell'intervento.

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, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Miastenia gravis;
- Grave insufficienza respiratoria;
- Grave insufficienza epatica;
- Sindrome da apnea notturna;
- Glaucoma ad angolo stretto;
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento").

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di benzodiazepine, incluso Lorazepam Hexal, 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 medicinale.

Si consiglia di controllare periodicamente la necessità di continuare la terapia con Lorazepam Hexal. 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, alcolisti e farmacodipendenti, dovrebbe essere evitato del tutto, se possibile a causa della predisposizione di tali pazienti alla abitudine e alla dipendenza.

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

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Lorazepam Hexal ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse come Lorazepam Hexal con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Lorazepam Hexal in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Tolleranza

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

Dipendenza–Astinenza–sindrome da interruzione improvvisa del trattamento L'uso di lorazepam e altre benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi medicinali. 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, medicinali, alcool o con marcati disturbi della personalità. La possibilità di dipendenza è ridotta quando Lorazepam Hexal è usato nella dose appropriata con un trattamento a breve termine. In generale le benzodiazepine devono essere prescritte solo per periodi brevi di trattamento (2-4 settimane). L'uso a lungo termine non è raccomandato.

Sintomi d'astinenza (per esempio 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, la sospensione brusca del trattamento sarà accompagnata 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 alle 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 medicinali 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 manifestarsi 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 la sospensione delle 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 consiglia di diminuire gradualmente il dosaggio.

Deve essere consigliato al paziente di consultare il medico prima di aumentare, di diminuire la dose del medicinale, o prima di sospenderlo.

Ci sono evidenze di sviluppo di tolleranza agli effetti sedativi delle benzodiazepine.

Lorazepam Hexal 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 e le otto-dodici settimane nel caso dell'ansia, compreso il periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza un'accurata 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, al fine di minimizzare l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero verificarsi alla sospensione del medicinale.

È accertato che, nel caso di benzodiazepine con una breve durata di azione, possono comparire sintomi da astinenza nell'intervallo 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 a breve durata di azione, poiché possono comparire sintomi da astinenza.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda o disturbi della memoria. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del medicinale 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

Con l'uso di benzodiazepine sono state occasionalmente riportate reazioni paradosse 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 di impiego nei bambini sotto i 12 anni di età.

Le benzodiazepine non devono essere somministrate ai bambini senza una 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 lorazepam, 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 lorazepam (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici).

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario delle malattie psicotiche.

Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti); in tali pazienti va evitata la somministrazione di elevate quantità di Lorazepam Hexal.

Una depressione preesistente può emergere o peggiorare durante l'uso di benzodiazepine, incluso Lorazepam Hexal. 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.

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

Lorazepam Hexal contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp 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 cautela e vigilanza da parte del medico onde evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

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

Associazione con medicinali deprimenti del sistema nervoso centrale (SNC): l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con alcool, barbiturici, antipsicotici (neurolettici), ipnotici/sedativi, ansiolitici, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Gli analgesici narcotici possono causare un aumento dell'euforia che porta ad un aumento della dipendenza psichica.

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

La somministrazione contemporanea di lorazepam con il valproato può determinare un aumento delle concentrazioni nel plasma e una sua ridotta eliminazione.

Il dosaggio di Lorazepam Hexal deve essere ridotto del 50% quando è co-somministrato con il valproato.

La somministrazione contemporanea di lorazepam con il probenecid può determinare un'insorgenza più rapida o un prolungamento dell'effetto di lorazepam dovuti ad una maggiore emivita o ad una diminuita eliminazione totale. Il dosaggio di Lorazepam Hexal deve essere ridotto del 50% quando è cosomministrato con il probenecid.

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

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 del lorazepam e, diversamente da molte benzodiazepine, le interazioni farmacocinetiche che coinvolgono il sistema 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.

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.

Oppioidi

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Lorazepam Hexal è controindicato 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 il medicinale viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il 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 lorazepam e il suo glucuronide passano attraverso la placenta.

Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo della gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato.

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 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, 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 capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Lorazepam Hexal compromette 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 o 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 medicinali 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

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 definita sulla base dei dati disponibili).

Classe Organo Sistemica	Molto comune	Comune	Non comune	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario				reazioni anafilattiche/anafilattoidi, reazioni di ipersensibilità
Patologie endocrine				SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Iponatremia, modificazioni dell'appetito
Disturbi psichiatrici		Depressione, smascheramento o di stati depressivi preesistenti	Cambiamenti nella libido, alterazione della libido.	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, euforia, 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, convulsioni/crisi epilettiche, manifestazioni autonome, amnesia, amnesia anterograda, compromissione dell'attenzione/concentrazione, riduzione

				della vigilanza, disturbi dell'equilibrio, senso di instabilità, cefalea
Patologie dell'occhio				disturbi della vista (compresi diplopia e offuscamento della vista) disturbi della funzione visiva
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigini
Patologie vascolari				Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Depressione respiratoria, apnea, peggioramento dell'apnea notturna, peggioramento della patologia ostruttiva polmonare
Patologie gastrointestinali				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				abbassamento della pressione sanguigna, aumento della bilirubina, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva di lorazepam non dovrebbe presentare rischio per la vita a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri depressivi del SNC (incluso l'alcol).

In esperienze post marketing, il sovradosaggio con lorazepam si è verificato predominantemente in combinazione con alcool e/o altri medicinali.

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

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, si deve indurre il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intraprendere la lavanda gastrica, 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 sorveglianza del paziente. Qualora ci sia il rischio di aspirazione, l'induzione del vomito è sconsigliata.

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

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, si deve somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Si deve prestare particolare attenzione alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia intensiva.

Il sovradosaggio 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, quali quelli che possono verificarsi a seguito di assunzione massiva a scopo suicida, oppure quando concomitantemente sono stati ingeriti altri medicinali 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacodinamica: Ansiolitico, derivati benzodiazepinici, codice ATC: N05BA06.

Il lorazepam è: 7-cloro-1,3-diidro-3-idrossi-5(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one.

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 Hexal 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 Hexal 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, Lorazepam Hexal 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, Lorazepam Hexal facilita il sonno ed il sonno così indotto è del tutto paragonabile al sonno normale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Non esistono prove di eccessivo accumulo di Lorazepam Hexal in caso di somministrazione per periodi fino a 6 mesi, nè esiste in queste condizioni alcuna indicazione di induzione di enzimi farmaco-metabolizzanti. Lorazepam Hexal 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 Hexal 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 Hexal ha mostrato una tossicità acuta bassissima con DL 50 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 Hexal 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 Hexal somministrato per via orale. Un'indagine sull'attività mutagenica di Lorazepam Hexal sulla *Drosophila melanogaster* ha indicato che questo medicinale è inattivo dal punto di vista mutagenico.

Studi sulla fertilità

Uno studio sui ratti nel periodo precedente l'impianto, effettuato con Lorazepam Hexal 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 Hexal 1 mg compresse rivestite con film

- *Nucleo della compressa*: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, polacrilin potassio, magnesio stearato.

- *Film di rivestimento della compressa*: ipromellosa, macrogol 6000, titanio diossido, talco.

Lorazepam Hexal 2,5 mg compresse rivestite con film

- *Nucleo della compressa*: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, polacrilin potassio, magnesio stearato.

- *Film di rivestimento della compressa*: ipromellosa, macrogol 6000, titanio diossido, talco.

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

Lorazepam Hexal 1 mg compresse rivestite con film

Blister in PVC/Alluminio in astuccio litografato, contenente 20 compresse.

Lorazepam Hexal 2,5 mg compresse rivestite con film

Blister in PVC/Alluminio in astuccio litografato, contenente 20 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA) - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 035543014 - 1 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVC/Alluminio
AIC n. 035543026 - 2,5 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVC/Alluminio

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco