

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lorazepam Mylan Generics 1 mg compresse
Lorazepam Mylan Generics 2,5 mg compresse
Lorazepam Mylan Generics 2 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lorazepam Mylan Generics 1 mg compresse
Ogni compressa contiene: 1 mg di lorazepam.
Eccipiente con effetti noti: lattosio.

Lorazepam Mylan Generics 2,5 mg compresse
Ogni compressa contiene: 2,5 mg di lorazepam.
Eccipiente con effetti noti: lattosio.

Lorazepam Mylan Generics 2 mg/ml gocce orali, soluzione
Il flacone da 10 ml di soluzione contiene: 20 mg di lorazepam.
0,5 ml di soluzione (20 gocce) dopo ricostituzione contiene: 1 mg di lorazepam.
Eccipiente con effetti noti: etanolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.
Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lorazepam Mylan Generics è indicato per il trattamento di ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. È inoltre indicato per l'insonnia.
Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio. Sono inoltre indicate soltanto per un trattamento a breve termine.

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.
Ogni compressa presenta una tacca per una eventuale suddivisione.

Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio (vedi sezione 4.4).
L'eventuale incremento della dose dovrebbe avvenire gradualmente, per evitare reazioni avverse. La dose serale dovrebbe essere incrementata prima di quella diurna.

Posologia

Ansia

Il trattamento deve essere il più breve possibile. Il paziente deve essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato deve essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento, generalmente, non deve superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

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

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

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

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

Insomnia

Il trattamento deve essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino ad un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

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

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

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

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

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

Modo di somministrazione

Via orale.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di benzodiazepine, incluso Lorazepam Mylan Generics, 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 Mylan Generics. 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 all'abitudine e alla dipendenza.

Lorazepam Mylan Generics 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 Mylan Generics 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 Mylan Generics 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 Mylan Generics 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).

Lorazepam Mylan Generics gocce orali contiene il 70 vol % di etanolo (alcol), fino a 284 mg per dose, equivalente a 7 ml di birra o 3 ml di vino per dose.

Può essere dannoso per gli alcolisti.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcol etilico (etanolo) può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive.

Tolleranza

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

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

Dipendenza / Astinenza / Sindrome da interruzione improvvisa del trattamento

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

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

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, 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 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, iper-reflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia.

Insonnia ed ansia di rimbalzo: all'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno.

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

Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

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

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

Lorazepam Mylan Generics può dare potenziale abuso specialmente in pazienti con storia di abuso di droga e/o alcol.

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 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. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.

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

Amnesia

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

Reazioni psichiatriche e 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.

Popolazione pediatrica

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.

Gruppi specifici di pazienti

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 Mylan Generics, 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 Mylan Generics (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici). Sebbene l'ipotensione arteriosa sia un evento raro, le benzodiazepine dovrebbero essere assunte con cautela nei pazienti in cui cadute improvvise della pressione sanguigna potrebbero avere complicanze cardiovascolari o cerebrovascolari.

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

Le benzodiazepine non sono indicate per il trattamento primario della malattia psicotica. Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti); in tali pazienti va evitata la somministrazione di elevate quantità di Lorazepam Mylan Generics.

Una depressione pre-esistente può emergere o peggiorare durante l'uso di benzodiazepine, incluso Lorazepam Mylan Generics. 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. Lorazepam Mylan Generics 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 Mylan Generics 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 Mylan Generics per periodi prolungati e in pazienti geriatrici richiede precauzione e devono essere effettuati frequenti controlli dei sintomi riguardanti disturbi del tratto gastrointestinale superiore.

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

Pazienti anziani

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

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 alcol deve essere evitata, poiché l'effetto sedativo può essere aumentato. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Associazione con i deprimenti del sistema nervoso centrale (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 quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali Lorazepam Mylan Generics 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).

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

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

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

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

Caffeina

Può ridurre gli effetti sedativi e ansiolitici di lorazepam.

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

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

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

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

Sono stati riportati casi di eccessivo stupor, riduzione significativa della frequenza respiratoria e, in un caso, ipotensione, quando il Lorazepam Mylan Generics 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 Mylan Generics 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 Lorazepam Mylan Generics è già stato prescritto a una donna in età fertile, questa dovrebbe essere avvisata di dover informare il proprio medico se sta programmando una gravidanza, oppure se sospetta di essere in gravidanza, per pianificarne la graduale sospensione.

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

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

Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi di astinenza nel periodo postnatale.

Sembra che nei neonati la coniugazione di Lorazepam Mylan Generics avvenga lentamente essendo il suo glucuronide rintracciabile nelle urine per più di 7 giorni. La glucuronizzazione di Lorazepam Mylan Generics 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).

Fertilità

Uno studio sui ratti, effettuato con lorazepam per via orale, non ha evidenziato alcuna riduzione della fertilità.

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

Lorazepam Mylan Generics 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 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 Mylan Generics.

Lorazepam Mylan Generics gocce orali contiene etanolo (alcol), vedere paragrafo 4.4.

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	molto comune ($\geq 1/10$)	comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	non comune ($\geq 1/1.000$,	comune	frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei
Sistemica						

			< 1/100)	dati disponibili)
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 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				vertigine
Patologie vascolari				ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				depressione respiratoria, apnea, peggioramento dell'apnea notturna, peggioramento della patologia ostruttiva polmonare
Patologie gastrointestinali			nausea	costipazione, vari tipi di disturbi gastrointestinali
Patologie epatobiliari				ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				angioedema, sintomi dermatologici comprendenti reazioni anche molto gravi,

				reazioni allergiche cutanee, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		debolezza muscolare		
Patologie renali e urinarie				ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	affaticamento			fenomeni di rimbalzo, sintomi da astinenza, ipotermia
Esami diagnostici				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 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 Mylan Generics si è verificato predominantemente in combinazione con alcol e/o altri farmaci.

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

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

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

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

L'iperdosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, disartria, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, quali quelli che possono verificarsi a seguito di assunzione massiva a scopo suicida, oppure quando concomitantemente sono stati ingeriti altri farmaci o alcol, 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. L'antagonista delle benzodiazepine, flumazenil, può essere utilizzato in pazienti ospedalizzati come un'aggiunta al trattamento adeguato di un sovradosaggio di benzodiazepine, non come una sostituzione. 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 farmacoterapeutica: ansiolitici, derivati benzodiazepinici, codice ATC: N05BA06

Il lorazepam (Lorazepam Mylan Generics), agente antiansia, 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 lorazepam è una polvere quasi bianca, pressoché insolubile in acqua e poco solubile in alcol e cloroformio. Il peso molecolare è 321,2. Come tutte le benzodiazepine, Lorazepam Mylan Generics esplica, in maniera proporzionale alla dose somministrata, azioni ansiolitiche, ipnotiche e tranquillanti.

Meccanismo d'azione

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.

Efficacia e sicurezza clinica

Lorazepam Mylan Generics 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 Mylan Generics 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 Mylan Generics 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 Mylan Generics facilita il sonno ed il sonno così indotto è del tutto paragonabile al sonno normale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lorazepam Mylan Generics, somministrato per via orale, viene assorbito rapidamente. Le concentrazioni massime nel plasma vengono raggiunte entro 2-3 ore circa dalla somministrazione.-

Distribuzione

Alle concentrazioni clinicamente significative Lorazepam Mylan Generics si lega per il 90% circa alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

La coniugazione con acido glucuronico per formare il glucuronide inattivo di Lorazepam Mylan Generics è il principale processo di trasformazione metabolica. Nell'animale i glucuronidi di Lorazepam Mylan Generics non hanno attività dimostrabile sul sistema nervoso centrale e non risulta essere prodotto nessun metabolita attivo.

Linearità/Non linearità

I livelli plasmatici di Lorazepam Mylan Generics sono proporzionali alla dose somministrata. Non esistono prove di eccessivo accumulo di Lorazepam Mylan Generics in caso di somministrazione per periodi fino a 6 mesi, né esiste in queste condizioni alcuna indicazione di induzione di enzimi farmaco-metabolizzanti. Lorazepam Mylan

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

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

Eliminazione

L'emivita di Lorazepam Mylan Generics non coniugato nel plasma umano è di circa 12-16 ore. Il 70-75% della dose viene escreto come glucuronide nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

Il lorazepam Mylan Generics 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.

Il lorazepam Mylan Generics 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 teratogenici 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 Mylan Generics 1 mg e 2,5 mg compresse: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais, magnesio stearato, polacrilin potassio.

Lorazepam Mylan Generics 2 mg/ml gocce orali, soluzione: mannitolo, etanolo, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse: 2 anni.

Gocce orali, soluzione: 3 anni.

Il periodo di validità per le gocce orali dopo prima apertura è di 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lorazepam Mylan Generics 1 mg compresse: Blister (in PVC e alluminio) 20 compresse divisibili.
Lorazepam Mylan Generics 2,5 mg compresse: Blister (in PVC e alluminio) 20 compresse divisibili.
Lorazepam Mylan Generics 2 mg/ml gocce orali, soluzione: flacone in vetro da 10 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere quanto riportato al paragrafo 4.2.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 035992015 Lorazepam Mylan Generics 1,0 mg compresse
AIC n. 035992027 Lorazepam Mylan Generics 2,5 mg compresse
AIC n. 035992039 Lorazepam Mylan Generics 2 mg/ml gocce orali, soluzione

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 ottobre 2004
Data del rinnovo più recente: 22 aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO