

## INDICE GENERALE

Per visualizzare l'argomento desiderato cliccare sulla relativa voce.

[01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE](#)

[02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA](#)

[03.0 FORMA FARMACEUTICA](#)

[04.0 INFORMAZIONI CLINICHE](#)

[04.1 Indicazioni terapeutiche](#)

[04.2 Posologia e modo di somministrazione](#)

[04.3 Controindicazioni](#)

[04.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego](#)

[04.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione](#)

[04.6 Gravidanza ed allattamento](#)

[04.7 Effetti sulla capacita' di guidare veicoli e sull'uso di macchinari](#)

[04.8 Effetti indesiderati](#)

[04.9 Sovradosaggio](#)

[05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE](#)

[05.1 Proprieta' farmacodinamiche](#)

[05.2 Proprieta' farmacocinetiche](#)

[05.3 Dati preclinici di sicurezza](#)

[06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE](#)

[06.1 Eccipienti](#)

[06.2 Incompatibilita'](#)

[06.3 Periodo di validita'](#)

[06.4 Speciali precauzioni per la conservazione](#)

[06.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione](#)

[06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione](#)

[07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO](#)

[08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO](#)

[09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE](#)

[10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO](#)

[11.0 PER I RADIOFARMACI, DATI COMPLETI SULLA DOSIMETRIA INTERNA DELLA RADIAZIONE](#)

[12.0 PER I RADIOFARMACI, ULTERIORI ISTRUZIONI DETTAGLIATE SULLA PREPARAZIONE](#)

[ESTEMPORANEA E SUL CONTROLLO DI QUALITA'](#)

**01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE - [\[Vedi Indice\]](#)**

TAVOR

**02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA - [\[Vedi Indice\]](#)**

**TAVOR 1 mg COMPRESSE OROSOLUBILI**

Ogni compressa orosolubile contiene:

Principio attivo: Lorazepam 1 mg

**TAVOR 2,5 mg COMPRESSE OROSOLUBILI**

Ogni compressa orosolubile contiene:

Principio attivo: Lorazepam 2,5 mg.

**TAVOR 1 mg COMPRESSE**

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: Lorazepam 1,0 mg

**TAVOR 2,5 mg COMPRESSE**

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: Lorazepam 2,5 mg.

**TAVOR 2 mg/ml gocce orali, soluzione**

10 ml di soluzione contengono:

Principio attivo: Lorazepam 20 mg.

20 gocce = 1 mg di lorazepam.

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

**03.0 FORMA FARMACEUTICA - [\[Vedi Indice\]](#)**

Compresse orosolubili.

Compresse.

Gocce orali, soluzione.

#### **04.0 INFORMAZIONI CLINICHE - [Vedi Indice]**

##### **04.1 Indicazioni terapeutiche - [Vedi Indice]**

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.

##### **04.2 Posologia e modo di somministrazione - [Vedi Indice]**

Tavor è somministrato per via orale.

Per avere risultati ottimali la dose, la frequenza di somministrazione e la durata della terapia devono essere adattate individualmente secondo la risposta del paziente. La dose minima efficace deve essere prescritta per il più breve tempo possibile.

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

Ogni compressa orosolubile presenta una tacca per un eventuale suddivisione.

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

###### **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/compresse orosolubili da 1 mg pro die o 20 gocce 2-3 volte al giorno. Per casi particolarmente severi ed in psichiatria il dosaggio può essere aumentato fino a 3 o 4 compresse/compresse orosolubili da 2,5 mg pro die o 50 gocce 3-4 volte al giorno. Si consiglia di prendere la dose più alta la sera, prima di coricarsi.

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

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

###### **Insonnia**

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

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

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

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

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 prechirurgica, si raccomanda un dosaggio di 2-4 mg di Tavor 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.

##### **04.3 Controindicazioni - [Vedi Indice]**

Miastenia gravis; ipersensibilità al principio attivo (lorazepam), alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti; grave insufficienza respiratoria; grave insufficienza epatica; sindrome da apnea notturna; glaucoma ad angolo stretto.

Non somministrare durante la gravidanza.

##### **04.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego - [Vedi Indice]**

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

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

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

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

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

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

Tavor gocce orali contiene alcool etilico. Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcool etilico 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.

###### **Dipendenza**

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

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

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

Altri sintomi sono: depressione, insonnia, sudorazione, tinnito persistente, movimenti involontari, vomito, parestesia, alterazioni percettive, crampi addominali e muscolari, tremore, mialgia, agitazione, palpitazioni, tachicardia, attacchi di panico, vertigini, iperreflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia.

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

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

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

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

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

Tavor può dare potenziale abuso specialmente in pazienti con storia di abuso di droga e/o alcool.

#### **Durata del trattamento**

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

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

#### **Amnesia**

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

#### **Reazioni psichiatriche e paradose**

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

#### **Gruppi specifici di pazienti**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'effetto era reversibile solo se il trattamento veniva sospeso entro 2 mesi dalla prima osservazione del fenomeno. Il significato clinico di questo non è conosciuto.

Comunque l'uso di Tavor per periodi prolungati e in pazienti geriatrici richiede precauzione e devono essere effettuati frequenti controlli dei sintomi riguardanti disturbi del tratto gastrointestinale superiore.

Le compresse contengono lattosio quindi non adatte per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

### **04.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione - [\[Vedi Indice\]](#)**

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

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

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

Il dosaggio del Tavor deve essere ridotto del 50% quando è cosomministrato con il valproato.

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

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

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

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

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

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

#### **04.6 Gravidanza ed allattamento - [Vedi Indice]**

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

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

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

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

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

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

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

#### **04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari - [Vedi Indice]**

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

Come per tutti i pazienti in terapia con farmaci che agiscono sul SNC, i pazienti devono essere avvertiti di non utilizzare macchinari pericolosi e di non guidare fino a che non sia certo che essi non presentino sonnolenza o stordimento da Tavor.

#### **04.8 Effetti indesiderati - [Vedi Indice]**

Effetti collaterali, qualora si verificano, vengono normalmente osservati all'inizio del trattamento e generalmente diminuiscono di intensità o scompaiono con il progredire della terapia, oppure riducendo il dosaggio.

Gli effetti collaterali osservati più frequentemente comprendono sonnolenza durante il giorno, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, debolezza muscolare, atassia, senso di instabilità.

Meno frequentemente sono stati osservati: sintomi extrapiramidali, tremori e vertigini, disartria/difficoltà nella articolazione del linguaggio, disturbi della vista (compresi diplopia e offuscamento della vista), disorientamento, depressione, nausea, modificazioni dell'appetito, cefalea, convulsioni/crisi epilettiche, amnesia, disinibizione, euforia, coma, ideazione suicidaria/tentativi di suicidio, compromissione dell'attenzione/concentrazione, disturbi dell'equilibrio, disturbi del sonno, cambiamenti nella libido, agitazione, sintomi dermatologici comprendenti reazioni anche molto gravi, reazioni allergiche cutanee, alopecia, disturbi della funzione oculare, disturbi gastro-intestinali di vario genere, costipazione, aumento della bilirubina, ittero, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia, reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche/anafilattoidi, angioedema, SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico), iponatremia, ipotermia, ipotensione, abbassamento della pressione sanguigna, depressione respiratoria, apnea, peggioramento dell'apnea notturna (l'entità della depressione respiratoria per l'uso di benzodiazepine è dipendente dal dosaggio; una depressione più severa si verifica con dosaggi più alti), peggioramento della patologia ostruttiva polmonare e manifestazioni autonome. L'incidenza di sedazione e senso di instabilità aumenta con l'età.

Gli effetti delle benzodiazepine sul SNC sono dipendenti dal dosaggio. Alti dosaggi danno luogo ad una depressione del SNC più severa.

In caso di surdosaggio relativo, possono raramente osservarsi atassia, disartria, ipotensione, ritenzione urinaria, alterazione della libido.

##### **Amnesia**

Amnesia anterograda può avvenire 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 di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivopresistente.

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

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani.

##### **Dipendenza**

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica; la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere le avvertenze speciali e le precauzioni). Può verificarsi dipendenza psichica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

#### **04.9 Sovradosaggio - [Vedi Indice]**

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 depressanti del SNC (incluso l'alcool).

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

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

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

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

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

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

## 05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE - [\[Vedi Indice\]](#)

### 05.1 Proprieta' farmacodinamiche - [\[Vedi Indice\]](#)

Categoria farmacoterapeutica: ansiolitici, derivati benzodiazepinici

**Codice ATC: N05BA06**

Lorazepam (Tavor), 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.

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

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

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

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

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

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

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

### 05.2 Proprieta' farmacocinetiche - [\[Vedi Indice\]](#)

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

I livelli plasmatici di Tavor sono proporzionali alla dose somministrata. Non esistono prove di eccessivo accumulo di Tavor in caso di somministrazione per periodi fino a 6 mesi, nè esiste in queste condizioni alcuna indicazione di induzione di enzimi farmaco-metabolizzanti. Tavor non è un substrato per enzimi N-dealchilanti del sistema citocromico P-450, nè viene idrolizzato in maniera significativa.

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

### 05.3 Dati preclinici di sicurezza - [\[Vedi Indice\]](#)

#### *Tossicologia*

Tavor ha mostrato una tossicità acuta bassissima con DL<sub>50</sub> pari a (per somministrazione orale): topo > 3000 mg/kg; ratto > 5000 mg/kg; cane > 2000 mg/kg.

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

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

#### *Teratogenesi*

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

#### *Carcinogenesi, mutagenesi*

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

#### *Studi sulla fertilità*

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

## 06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - [\[Vedi Indice\]](#)

### 06.1 Eccipienti - [\[Vedi Indice\]](#)

**TAVOR 1 mg Compresse Orosolubili - TAVOR 2,5 mg Compresse orosolubili**

Eccipienti: gelatina; mannitolo

**TAVOR 1 mg Compresse - TAVOR 2,5 mg Compresse**

Eccipienti: lattosio, cellulosa microcristallina, polacrilin potassio, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 6000, titanio diossido, talco.

**TAVOR 2 mg/ml gocce orali, soluzione**

Eccipienti: mannitolo, alcool etilico 95°, acqua deionizzata

### 06.2 Incompatibilita' - [\[Vedi Indice\]](#)

A tutt'oggi non è nota alcuna incompatibilità.

### 06.3 Periodo di validità' - [\[Vedi Indice\]](#)

A confezionamento integro:

Compresse: 2 anni.

Compresse orosolubili e gocce: 3 anni.

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

### 06.4 Speciali precauzioni per la conservazione - [\[Vedi Indice\]](#)

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

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

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

### 06.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione - [\[Vedi Indice\]](#)

**TAVOR 1 mg Compresse orosolubili**

Blister astuccio contenente 20 compresse orosolubili

**TAVOR 2,5 mg Compresse orosolubili**

Blister astuccio contenente 20 compresse orosolubili

**TAVOR 1 mg Compresse**

Blister (in PVC e alluminio) 20 compresse

**TAVOR 2,5 mg Compresse**

Blister (in PVC e alluminio) 20 compresse

**TAVOR 2 mg/ml gocce orali, soluzione**

Flacone in vetro da 20 ml

### 06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione - [\[Vedi Indice\]](#)

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.

## 07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [\[Vedi Indice\]](#)

**Titolare AIC in Spagna.**

Wyeth Farma S.A.Ctra.

Burgos, Km. 23, San Sebastián de los Reyes, 28700, Madrid, Spagna

**Produttore.**

Wyeth Medica Ireland, Little Connell, Newbridge, Irlanda

**Importato da.**

Medifarm S.r.l, Via Tiburtina, 1166, 00156 Roma, Italia

**Riconfezionato da.**

Mediwin Limited, 13 Martello Enterprise Centre, Littlehampton, BN17 7PA, Regno Unito.

## 08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [\[Vedi Indice\]](#)

TAVOR 1 mg Compresse - AIC n. 041832015

## 09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE - [\[Vedi Indice\]](#)

Compresse: 29/04/1972 – 10/05/2012

## 10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO - [\[Vedi Indice\]](#)

Novembre 2011

## 11.0 PER I RADIOFARMACI, DATI COMPLETI SULLA DOSIMETRIA INTERNA DELLA RADIAZIONE - [\[Vedi Indice\]](#)

**12.0 PER I RADIOFARMACI, ULTERIORI ISTRUZIONI DETTAGLIATE SULLA PREPARAZIONE ESTEMPORANEA E SUL CONTROLLO DI QUALITA' - [\[Vedi Indice\]](#)**

Agenzia Italiana del Farmaco