

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film da 1 mg contiene
Principio attivo: lorazepam 1 mg

Ogni compressa rivestita con film da 2,5 mg contiene
Principio attivo: lorazepam 2,5 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film divisibili

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa.

Insonnia.

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Lorazepam Accord è somministrato per via orale.

Per avere risultati ottimali la dose, la frequenza di somministrazione e la durata della terapia devono

essere adattate individualmente secondo la risposta del paziente. La dose minima efficace deve essere prescritta per il più breve tempo possibile. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio (vedi sezione 4.4).

L'eventuale incremento della dose dovrebbe avvenire gradualmente, per evitare reazioni avverse. La

dose serale dovrebbe essere incrementata prima di quella diurna.

-

Ansia

Il trattamento deve essere il più breve possibile. Bisogna seguire il paziente con regolarità valutando attentamente la necessità di continuare il trattamento, in modo particolare quando il paziente diventa asintomatico. La durata

complessiva del trattamento, generalmente, non dovrebbe 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 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 severi ed in psichiatria il dosaggio può essere aumentato fino a 3 o 4 compresse da 2,5 mg pro die. 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. In generale, la durata del trattamento varia da pochi giorni a 2 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 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 prechirurgica, un dosaggio di 2-4 mg di Lorazepam Accord può essere somministrato la sera precedente. Mentre per la gestione dell'ansia che precede procedure chirurgiche minori (ad es.: odontoiatriche), Lorazepam Accord può essere somministrato 1-2 ore prima.

Il trattamento deve essere iniziato con la dose più bassa indicata. Non si deve superare la dose massima.

4.3 Controindicazioni

Lorazepam è controindicato nei seguenti casi:

- 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.
- Glaucoma ad angolo stretto
- Sindrome da apnea notturna
- Durante la gravidanza e l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di benzodiazepine, incluso Lorazepam Accord, 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 Accord. 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, alcoolisti e farmacodipendenti, dovrebbe essere evitato del tutto, se possibile a causa della predisposizione di tali pazienti alla abitudine e alla dipendenza.

Lorazepam Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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 al 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

Dopo un uso ripetuto per alcune settimane può manifestarsi una perdita di efficacia delle benzodiazepine relativamente agli effetti ipnotici.

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 una storia di abuso di stupefacenti, alcool o con marcati disturbi della personalità.

La possibilità di dipendenza è ridotta quando Lorazepam Accord 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 cefalee, dolori muscolari, ansia di estrema gravità, tensione, irrequietezza, confusione e 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, crisi 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 Accord 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. "Posologia e modo di somministrazione") a seconda dell'indicazione, ma non deve superare le 4 settimane per l'insonnia e le 8 - 12 settimane per i disturbi d'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 la reazione ansiosa che l'eventuale comparsa di tali sintomi potrebbe scatenare 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, il paziente dovrebbe accertarsi di disporre di un periodo ininterrotto di 7-8 ore da trascorrere nel sonno (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Reazioni psichiatriche e paradosse

E' noto che l'uso di benzodiazepine può indurre 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 d'impiego nei bambini sotto i 12 anni di età. Le benzodiazepine devono essere somministrate ai bambini solo dopo 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 modifiche organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) devono essere trattati con bassi dosaggio o non essere trattati affatto (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). I pazienti anziani o debilitati possono essere più suscettibili agli effetti di Lorazepam Accord, 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 Accord (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 Accord 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 come trattamento primario della malattia psicotica. Le benzodiazepine non devono essere usate come unico trattamento della depressione o dell'ansia associata alla depressione (aumentano il rischio di suicidio in questi pazienti); in tali pazienti va evitata la somministrazione di elevate quantità di Lorazepam Accord.

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

Lorazepam Accord. 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 estrema cautela in pazienti con una storia di abuso di stupefacenti o alcool.

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato.

I pazienti affetti da rari

problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinale e altre forme d'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 di alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente all'alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

Associazione con farmaci che deprimono il SNC. L'effetto depressivo centrale può aumentare nei casi di uso concomitante di alcol, barbiturici, antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, ansiolitici, antidepressivi, narcotici analgesici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso dei narcotici analgesici può verificarsi un aumento della dipendenza psichica.

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

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

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 baclofen.

Caffeina

Può ridurre gli effetti sedativi e ansiolitici di lorazepam.

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

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

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

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

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

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

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali Lorazepam Accord 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 e allattamento

Lorazepam Accord 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 il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, la paziente deve essere avvertita dell'opportunità di contattare il suo medico per interrompere l'assunzione del prodotto nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta, per pianificare la graduale sospensione.

Nell'uomo i livelli ematici, ottenuti dal cordone ombelicale, indicano che Lorazepam Accord e il suo glucuronide passano attraverso la placenta. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio a dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato. Sintomi quali ipoattività, ipotonia, moderata depressione respiratoria, ipotermia, apnea, problemi di nutrizione e risposte metaboliche alterate da diminuita resistenza al freddo sono stati 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 di astinenza nel periodo postnatale.

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

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

La sedazione, l'amnesia, la ridotta capacità di concentrazione e la ridotta 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 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

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 Accord.

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 stimata sulla base dei dati disponibili)

Classe Organo Sistemica	molto comune $\geq 1/10$	comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei 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, smascheramenti	Cambiamenti	ideazione suicidaria/tentativi di

		ento di stati depressivi preesistenti	nella libido, alterazioni e della libido.	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

Abuso e dipendenza:

Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva di benzodiazepine non dovrebbe costituire 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 Accord si è verificato predominantemente in combinazione con alcol e/o altri farmaci.

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 somministrare la lavanda gastrica 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 Accord è scarsamente dializzabile. Il glucuronide, metabolita inattivo di Lorazepam Accord, 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 d'urgenza.

Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del SNC che varia dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono sonnolenza, 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 paradossali, depressione del SNC, depressione cardiovascolare, depressione respiratoria, coma di 1°-3° grado e morte. Il flumazenil può essere un utile 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Lorazepam Accord 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, Lorazepam Accord 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 γ -aminobutirrico, oppure influenzando direttamente i meccanismi che generano il potenziale d'azione.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lorazepam Accord, somministrato per via orale, viene assorbito rapidamente. Le più elevate concentrazioni sieriche di lorazepam sono acquisite entro 2-3 ore dopo la somministrazione.

L'emivita plasmatica del lorazepam non coniugato nel plasma umano è di circa 12-16 ore. Alle concentrazioni clinicamente significative lorazepam si lega alle proteine plasmatiche in misura del 90% circa.

La coniugazione con acido glucuronico per formare il glucuronide inattivo di Lorazepam Accord è il principale processo di trasformazione metabolica. Il 70-75% della dose viene escreto come glucuronide nelle urine. Nell'animale i glucuronidi di Lorazepam Accord non hanno attività dimostrabile sul sistema nervoso centrale e non risulta essere prodotto nessun metabolita attivo. I livelli plasmatici di Lorazepam Accord sono proporzionali alla dose somministrata. Non esistono prove di eccessivo accumulo di Lorazepam Accord in caso di somministrazione per periodi fino a 6 mesi, nè esiste in queste condizioni alcuna indicazione di induzione di enzimi farmaco-metabolizzanti. Lorazepam

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

Lorazepam ha mostrato una tossicità acuta bassissima con DL50 pari a (per somministrazione orale): topo > 3000 mg/kg; ratto > 5000 mg/kg; cane > 2000 mg/kg.

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

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

Teratogenesi

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

Carcinogenesi, mutagenesi

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

Studi sulla fertilità

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lorazepam Accord 1 mg compresse rivestite con film: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, polacrilin potassio, magnesio stearato. Film di rivestimento: ipromellosa, macrogol 6000, titanio biossido, talco.

Lorazepam Accord 2.5 mg compresse rivestite con film: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, polacrilin potassio, magnesio stearato. Film di rivestimento: ipromellosa, macrogol 6000, titanio biossido, talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC e alluminio in astuccio litografato.
20 compresse rivestite con film divisibili da 1 mg
20 compresse rivestite con film divisibili da 2,5 mg

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex
HA1 4HF
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lorazepam Accord 1 mg compresse rivestite con film - 20 compresse divisibili
AIC n.: 035540018
Lorazepam Accord 2,5 mg compresse rivestite con film - 20 compresse divisibili
AIC n.: 035540020

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione :09/04/2003
Data del rinnovo più recente: 09/10/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO