

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lorazepam Macure 4 mg/ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene 4 mg/ml di lorazepam (4 mg per fiala da 1 ml).

Eccipienti con effetti noti: alcol benzilico, glicole propilenico.

Ogni ml contiene 21 mg di alcol benzilico.

Ogni ml contiene 840 mg di glicole propilenico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione limpida, incolore o quasi, ipertonica, priva di particelle visibili.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Lorazepam Macure è indicato negli adulti e adolescenti con età superiore a 12 anni:

- Come premedicazione, prima di procedure chirurgiche o prima di procedure diagnostiche.
- Per il trattamento sintomatico di ansia patologica e tensione in pazienti che, per qualche motivo, non sono in grado di assumere il medicinale orale.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Premedicazione

Per un massimo effetto terapeutico, il dosaggio deve essere calcolato in base al peso corporeo (la dose abituale va da 2 a 4 mg) e somministrato come segue:

##### a) somministrazione EV:

Per ottenere un effetto ottimale somministrare 0,044 mg/kg fino ad un totale di 2 mg, 15-20 minuti prima della procedura prevista.

Questa dose (per via endovenosa) è sufficiente per sedare la maggior parte dei pazienti adulti, e normalmente non deve essere superata in pazienti con oltre 50 anni di età.

Può essere somministrato un dosaggio maggiore, fino a 0,05 mg/kg per un totale di 4 mg.

Prima della somministrazione endovenosa di Lorazepam Macure deve essere immediatamente disponibile l'apparecchiatura necessaria per le vie respiratorie.

##### b) somministrazione IM:

L'effetto ottimale viene raggiunto somministrando 0,05 mg/kg fino ad un massimo di 4 mg, almeno 2 ore prima della procedura prevista. La dose deve essere adattata in modo individuale.

Nei pazienti anziani o debilitati, o in pazienti con funzione epatica o renale compromesse o in quelli con gravi patologie respiratorie o cardiovascolari, si raccomanda una riduzione del dosaggio.

Nel caso di anestesia locale e di procedure diagnostiche richiedenti la collaborazione del paziente, può essere appropriato l'uso concomitante di un analgesico.

La dose deve essere ridotta in caso di somministrazione concomitante di agenti depressivi del sistema nervoso centrale.

Lorazepam Macure non deve essere miscelato con altri farmaci nella stessa siringa.

Trattamento sintomatico di ansia patologica e tensione in pazienti che, per qualche motivo, non sono in grado di assumere il medicinale orale.

La dose iniziale raccomandata è 2-4 mg EV o 0,05 mg/kg IM (è preferita la somministrazione endovenosa).

Se necessario, la dose può essere ripetuta dopo 2 ore. Una volta che la sintomatologia acuta è stata controllata, è necessario che il paziente riceva un appropriato trattamento per la condizione di base. L'utilizzo di lorazepam compresse può essere preso in considerazione se è richiesto un ulteriore trattamento con benzodiazepine.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Lorazepam Macure nei bambini con età inferiore a 12 anni è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### *Uso negli anziani e nei pazienti debilitati*

Gli studi clinici hanno mostrato che i pazienti con età superiore a 50 anni hanno una sedazione più profonda e prolungata quando lorazepam viene somministrato per via endovenosa.

In condizioni normali, una dose iniziale di 2 mg dovrebbe essere sufficiente, a meno che si voglia raggiungere un maggior grado di sedazione e/o compromissione preoperatoria della memoria.

Per i pazienti anziani e debilitati, ridurre la dose iniziale di circa il 50%, e modificare il dosaggio in base a quanto necessario e tollerato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti con insufficienza renale o epatica*

Lorazepam Macure non è raccomandato per l'uso in pazienti con insufficienza epatica grave. Quando Lorazepam Macure è usato in pazienti con insufficienza epatica o renale da lieve a moderata, si raccomanda una dose iniziale di 0,05 mg/kg (ma non più di 2 mg).

#### Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3. Controindicazioni**

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

Lorazepam Macure non deve essere somministrato per via intra-arteriosa. Come con altre benzodiazepine iniettabili, un'iniezione intra-arteriosa può produrre uno spasmo dell'arteria che può portare a gangrena, per la quale può essere richiesta l'amputazione.

Lorazepam Macure è anche controindicato in pazienti con:

- sindrome di apnea del sonno;
- insufficienza respiratoria grave;
- ipersensibilità nota alle benzodiazepine;
- miastenia gravis;
- insufficienza epatica grave.

Lorazepam Macure è controindicato nei bambini con meno di 12 anni di età.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### Uso endovenoso

Per l'uso endovenoso, lorazepam deve essere diluito con un'eguale quantità di diluente compatibile (vedere paragrafo 6.6).

La somministrazione endovenosa deve essere eseguita lentamente e ripetutamente.

È necessario che l'iniezione non venga effettuata per via intra-arteriosa e che non si verifichi travaso perivascolare.

### Alcol

La tolleranza all'alcol e ad altri inibitori del SNC sarà diminuita in presenza di lorazepam; pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di evitare Lorazepam Macure o di usare una dose ridotta.

Non devono essere consumate bevande alcoliche per almeno 24-48 ore dopo aver ricevuto Lorazepam Macure, a causa dell'effetto depressivo cumulativo generale delle benzodiazepine sul sistema nervoso centrale.

### Riduzione della reattività / prestazione

Si raccomanda che i pazienti trattati con lorazepam rimangano sotto osservazione per 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose.

Se lorazepam viene usato per procedure di breve durata in ambito ambulatoriale, il paziente deve essere accompagnato da un adulto responsabile al momento della dimissione.

I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o svolgere attività che richiedano attenzione per 24-48 ore dopo la somministrazione.

Può persistere una riduzione della prestazione per periodi prolungati a causa dell'elevata età del paziente, uso concomitante di altri farmaci, stress dovuto all'intervento chirurgico, o condizione generale del paziente. I pazienti devono anche essere avvisati che camminare troppo presto (entro 8 ore dopo la somministrazione di lorazepam) può portare a lesioni dovute a cadute.

### Procedure endoscopiche

Non vi sono dati sufficienti a giustificare l'uso di lorazepam nelle procedure endoscopiche in pazienti ambulatoriali.

Se queste procedure vengono eseguite in pazienti ricoverati è necessaria un'osservazione adeguata nella sala post-operatoria e, prima della procedura endoscopica, deve essere ridotta l'attività del riflesso faringeo mediante anestesia locale.

### Coma/shock

Non vi sono dati che possono giustificare l'uso di lorazepam nel coma o nello shock.

### Uso concomitante di scopolamina

L'uso concomitante di scopolamina non è raccomandato, in quanto questa combinazione può causare un'aumentata incidenza di sedazione, allucinazioni e comportamento irrazionale.

### Rischi dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di lorazepam e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati come lorazepam con oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternative. Se viene presa la decisione di prescrivere lorazepam in concomitanza con gli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche paragrafo 4.2 per le raccomandazioni generali sul dosaggio).

I pazienti devono essere osservati attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e coloro che li assistono (ove pertinente) per renderli consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

### Stato epilettico

Deve essere usata cautela quando si somministra lorazepam a pazienti con stato epilettico, specialmente se hanno ricevuto altri farmaci inibitori del sistema nervoso centrale o sono gravemente malati.

Deve essere considerata la possibilità che possa verificarsi depressione respiratoria o parziale ostruzione delle vie aeree. Deve essere disponibile un'appropriata attrezzatura per la rianimazione.

#### Disturbi psicotici o depressivi

Lorazepam non è destinato al trattamento primario di disturbi psicotici o depressivi, e non deve essere usato in monoterapia in pazienti depressi.

L'uso delle benzodiazepine può avere un effetto disinibente e può facilitare tendenze suicide in pazienti depressi.

#### Uso a lungo termine di lorazepam

Non ci sono dati a supporto dell'uso prolungato di lorazepam.

Alcuni pazienti in trattamento con benzodiazepine hanno sviluppato discrasia ematica, e in alcuni è stato osservato un aumento dei valori dell'enzima epatico.

Quando una terapia prolungata è clinicamente necessaria, si raccomandano periodici controlli ematologici e della funzione epatica.

Il trattamento prolungato con benzodiazepine deve essere gradualmente ridotto.

#### Pazienti anziani

Come con qualsiasi altra premedicazione, è necessaria estrema cautela quando lorazepam viene somministrato in pazienti anziani o gravemente malati, e in pazienti con limitata ritenzione polmonare (BPCO, sindrome di apnea del sonno), a causa della possibilità di apnea e/o insufficienza cardiaca ipossica. Deve essere immediatamente disponibile l'apparecchiatura di rianimazione per la ventilazione assistita.

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).

#### Funzionalità renale o epatica compromesse

I pazienti con funzionalità epatica o renale compromesse devono essere strettamente controllati e il dosaggio deve essere attentamente adattato in base alle loro reazioni. In questi pazienti possono essere sufficienti dosaggi più bassi.

Le stesse precauzioni valgono per pazienti anziani o debilitati e pazienti con insufficienza respiratoria cronica.

#### Insufficienza renale

Lorazepam non è raccomandato per l'uso in pazienti con insufficienza renale. Se lorazepam viene usato in pazienti con malattia epatica o renale da lieve a moderata, deve essere usata la dose efficace più bassa poiché in tali circostanze la durata dell'effetto potrebbe essere prolungata.

#### Glaucoma acuto ad angolo stretto

È necessaria cautela nel trattamento di pazienti con glaucoma acuto ad angolo stretto.

#### Reazioni paradosse

L'ansia può essere un sintomo di varie altre patologie. Quindi dovrebbe essere preso in considerazione che tali disturbi del paziente potrebbero essere dovuti a sottostanti patologie fisiche o psichiatriche per le quali sono disponibili trattamenti più specifici.

Durante il trattamento con benzodiazepine sono state occasionalmente riportate reazioni paradosse come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, disperazione, attacchi di collera, incubi, allucinazioni, psicosi e comportamenti inappropriati. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso.

#### Ipotensione

Sebbene l'ipotensione si sia verificata solo raramente, le benzodiazepine devono essere somministrate con cautela in pazienti in cui un calo di pressione arteriosa possa portare a complicanze cardiovascolari o cerebrovascolari. Questo è particolarmente importante nei pazienti anziani.

#### Disturbo gastrointestinale prossimale

Nei ratti trattati con lorazepam per più di un anno alla dose di 6 mg/kg/giorno, è stata osservata dilatazione dell'esofago. La dose senza effetto era 1,25 mg/kg/giorno (circa 6 volte la dose massima terapeutica nell'uomo, che è 10 mg/giorno). L'effetto era reversibile solo se il trattamento veniva interrotto entro due mesi dopo la prima osservazione di tale fenomeno. La significatività clinica di questo non è chiara. Tuttavia, con l'uso a lungo termine di lorazepam e nei pazienti geriatrici, è necessaria cautela ed è richiesto il frequente controllo dei sintomi di un disturbo gastrointestinale prossimale. L'uso di lorazepam per periodi prolungati non è raccomandato.

#### Amnesia anterograda

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Questo si verifica generalmente varie ore dopo l'ingestione. Pertanto, per ridurre il rischio, i pazienti devono poter dormire per 7/8 ore consecutive (vedere anche paragrafo 4.8).

#### Popolazione pediatrica

L'uso di lorazepam è controindicato nei bambini con meno di 12 anni (vedere paragrafo 4.3). Dopo la somministrazione di lorazepam, soprattutto nei neonati con peso alla nascita molto basso, sono state segnalate convulsioni epilettiche e mioclono.

#### Abuso di sostanze e dipendenza

Non ci sono dati clinici sull'abuso o la dipendenza. Tuttavia, sulla base delle esperienze con le benzodiazepine orali, i medici devono tener presente che dosi ripetute di lorazepam per un periodo prolungato possono determinare dipendenza fisica e/o psicologica.

Il rischio aumenta con dosi più elevate e durata maggiore del trattamento, ed è ulteriormente aumentato nei pazienti con una storia di abuso di droga o alcol.

In caso di dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento può essere accompagnata da sintomi da sospensione. I sintomi riportati dopo sospensione di benzodiazepine orali possono comprendere cefalea, dolori muscolari, ansia, tensione, depressione, insonnia, irrequietezza, confusione, irritabilità, sudorazione e sintomi di rimbalzo in cui i sintomi che hanno determinato il trattamento con benzodiazepina sono aumentati di conseguenza al trattamento stesso. Può essere difficile distinguere questi sintomi dai sintomi originali per cui è stato prescritto il prodotto.

Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, tinnito, intorpidimento e formicolio delle estremità, sensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, movimenti involontari, vomito, allucinazioni e convulsioni. Le convulsioni possono essere più comuni in pazienti con preesistenti disturbi di natura epilettica oppure che fanno uso di altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva, quali gli antidepressivi.

Sintomi da sospensione, specialmente i più gravi, sono più comuni in quei pazienti che hanno ricevuto dosi elevate per un lungo periodo di tempo. Tuttavia, possono verificarsi anche dopo sospensione di benzodiazepine a dosaggi terapeutici, soprattutto se la sospensione avviene in modo brusco. Poiché il rischio di sintomi da sospensione / fenomeni di rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale.

#### Alcol benzilico

Questo medicinale contiene 21 mg di alcol benzilico in ogni ml di soluzione iniettabile.

L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Alti volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, soprattutto in donne in gravidanza o allattamento o in soggetti con compromissione epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

#### Glicole propilenico

Questo medicinale contiene 840 mg di glicole propilenico in ogni ml di soluzione iniettabile.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Le benzodiazepine, compreso lorazepam, producono effetti cumulativi di depressione del SNC in caso di uso concomitante con altri agenti quali alcol, barbiturici, antipsicotici, ipnotici/sedativi, ansiolitici, antidepressivi, analgesici narcotici, antistaminici sedativi, antiepilettici e anestetici.

#### Alcol

L'uso concomitante con alcol non è raccomandato.

#### Aloperidolo

Sono stati segnalati casi di apnea, coma, bradicardia, arresto cardiaco e decesso con l'uso concomitante di lorazepam e aloperidolo.

#### Scopolamina

L'uso concomitante di scopolamina ha mostrato un'aumentata incidenza di sedazione, allucinazioni e comportamento irrazionale.

#### Clozapina

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

#### Valproato

Valproato può inibire la glucuronidazione di lorazepam (aumento dei livelli sierici: aumento del rischio di sonnolenza).

#### Probenecid

Probenecid aumenta l'emivita di lorazepam e riduce la clearance dovuta all'inibizione della glucuronidazione.

#### Oppioidi

L'uso concomitante di sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati, come lorazepam con oppioidi, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Le dosi e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state osservate o segnalate interazioni con esami di laboratorio.

### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di lorazepam durante la gravidanza. Quando lorazepam viene somministrato durante la gravidanza, possono verificarsi ipotermia, depressione respiratoria e ipotonia (Sindrome del Floppy Infant) a causa dell'azione farmacologica di lorazepam sul neonato.

In caso di uso prolungato, possono verificarsi sintomi di sospensione nel bambino.

Studi sperimentali su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embriofetale, travaglio o sviluppo postnatale.

Lorazepam Macure deve essere usato durante la gravidanza soltanto se strettamente necessario per un periodo che sia il più breve possibile e alla dose più bassa possibile.

#### Allattamento

Lorazepam passa in piccole quantità nel latte materno. Durante l'uso di Lorazepam Macure l'allattamento non è raccomandato.

#### Fertilità

Non vi sono dati sui possibili effetti di lorazepam sulla fertilità femminile quando viene somministrato per via parenterale.

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

Come tutti i pazienti che usano inibitori del sistema nervoso centrale, i pazienti che usano lorazepam devono essere avvertiti di non operare macchinari pericolosi o guidare veicoli fino a quando si sentono assonnati o in preda a capogiro.

I pazienti devono essere avvertiti di non guidare veicoli o intraprendere attività che richiedano attenzione per 24-48 ore dopo la somministrazione di lorazepam. Può persistere una riduzione della prestazione per periodi prolungati a causa dell'elevata età del paziente, uso concomitante di altri farmaci, stress dovuto all'intervento chirurgico, o alla condizione generale del paziente.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali si osservano generalmente all'inizio del trattamento. Diventano solitamente meno gravi o scompaiono col progredire del trattamento o la riduzione della dose.

Gli incidenti segnalati dipendono da dose, via di somministrazione e uso concomitante di altri farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale.

Sono stati osservati i seguenti effetti collaterali con le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	<i>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</i>	<i>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</i>	<i>Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</i>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>				Discrasia ematica
<i>Disturbi psichiatrici</i>			Confusione, depressione, appiattimento emotivo, disturbi del sonno, cambiamenti nella libido	Amnesia anterograda temporanea o disturbo della memoria, reazioni paradosse*
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Sedazione, sonnolenza, capogiro, atassia	Cefalea, vigilanza ridotta	
<i>Patologie dell'occhio</i>			Disturbi visivi, diplopia	
<i>Patologie vascolari</i>				Ipotensione, ipertensione
<i>Patologie gastrointestinali</i>			Nausea, sintomi gastrointestinali	
<i>Patologie epatobiliari</i>				Prove di funzionalità epatica anormali
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			Reazioni allergiche cutanee	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Debolezza muscolare		
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Stanchezza			

\*Con l'uso di benzodiazepine sono state occasionalmente segnalate reazioni paradose come agitazione, nervosismo, irritabilità, aggressività, disperazione, attacchi di collera, incubi, allucinazioni, psicosi e comportamenti inappropriati. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Dopo somministrazione intramuscolare: sono stati segnalati dolore, sensazione di bruciore e arrossamento nella sede di iniezione.

Dopo somministrazione endovenosa: flebite locale, dolore subito dopo l'iniezione e arrossamento sono stati osservati durante un periodo di osservazione di 24 ore.

L'1,6% dei pazienti ha segnalato dolore subito dopo l'iniezione, mentre lo 0,5% dei pazienti ha segnalato dolore 24 ore dopo l'iniezione.

Una iniezione intra-arteriosa può provocare spasmo arterioso, che può portare a gangrena per la quale può essere necessaria l'amputazione (vedere paragrafo 4.3).

Dopo un uso ripetuto per varie settimane si può verificare una certa perdita di efficacia dell'effetto sedativo e ipnotico delle benzodiazepine.

Si può verificare tolleranza agli effetti delle benzodiazepine dopo un uso ripetuto.

Durante l'uso delle benzodiazepine può manifestarsi la depressione preesistente.

Nei pazienti con sedazione grave, può verificarsi l'ostruzione parziale del tratto respiratorio. La somministrazione endovenosa di lorazepam, da solo e a dose maggiore di quella raccomandata, o alla dose raccomandata, ma con altri agenti usati durante l'anestesia, può provocare sedazione grave.

Pertanto, deve essere disponibile e usata al bisogno l'attrezzatura necessaria per mantenere aperte le vie aeree e supportare la respirazione/ventilazione.

Si può verificare amnesia anterograda con l'uso di dosi terapeutiche di lorazepam, con un rischio crescente a dosi maggiori. Gli effetti amnesici possono essere accompagnati da comportamento inappropriato (vedere anche paragrafo 4.4).

Durante la somministrazione di lorazepam è stata segnalata, raramente, tossicità da glicole propilenico (ad es. acidosi lattica, iperosmolarità, ipotensione).

Altri sintomi di tossicità da glicole propilenico sono mancanza di reazione, tachipnea, tachicardia, diaforesi e tossicità del sistema nervoso centrale, comprese crisi epilettiche ed emorragia intraventricolare. Tali sintomi sono previsti nei pazienti con insufficienza renale e nei bambini (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Abuso di sostanze e dipendenza (vedere paragrafo 4.4)

L'uso di lorazepam (anche a dosi terapeutiche) può portare a dipendenza fisica. I sintomi riportati dopo la sospensione del trattamento con benzodiazepine possono comprendere cefalea, dolori muscolari, ansia, tensione, depressione, insonnia, irrequietezza, confusione, irritabilità, sudorazione e sintomi di rimbalzo, in cui i sintomi che hanno determinato il trattamento con benzodiazepine sono aumentati dal trattamento stesso. Può essere difficile distinguere questi sintomi dai sintomi originali per cui è stato indicato il prodotto.

Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, tinnito, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al suono e al contatto fisico, movimenti involontari, vomito, allucinazioni e convulsioni.

Le convulsioni/crisi convulsive possono essere più comuni in pazienti con disturbi da crisi convulsive preesistenti o che assumono altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva quali gli antidepressivi.

Le convulsioni possono essere più comuni in pazienti con anamnesi di convulsioni oppure che fanno uso di altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva, quali gli antidepressivi.

#### 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 riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## **4.9. Sovradosaggio**

### Sintomi e trattamento del sovradosaggio



Come con altre benzodiazepine, un sovradosaggio non provoca una situazione potenzialmente fatale, salvo se in combinazione con altri farmaci che hanno effetti inibitori sul sistema nervoso centrale (compreso alcol).

Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco, deve essere considerata la possibilità che siano state assunte altre sostanze.

In terapia intensiva deve essere prestata particolare attenzione alle funzioni respiratorie e cardiovascolari.

Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale, che va dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi i sintomi includono sonnolenza, confusione mentale e letargia. Nei casi gravi i sintomi possono comprendere atassia, ipotensione, ipotonia, depressione respiratoria, raramente coma (di 1°-3° grado) e, molto raramente, decesso del paziente.

Flumazenil può essere utile come antidoto.

Con la somministrazione di lorazepam iniettabile a dosi maggiori di quelle raccomandate sono stati segnalati casi di acidosi lattica, iperosmolarità, ipotensione, forse correlati al glicole propilenico (eccipiente). Il rischio di questi sintomi è maggiore in pazienti con insufficienza renale e nei bambini (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: derivati benzodiazepinici, Codice ATC: N05BA06.

Lorazepam è una benzodiazepina. Ha proprietà ansiolitiche, sedative, ipnotiche, anticonvulsivanti e miorilassanti. L'esatto meccanismo di azione delle benzodiazepine non è stato ancora chiarito completamente. Sembra che agiscano attraverso vari meccanismi. Presumibilmente, le benzodiazepine esercitano i loro effetti legandosi a specifici recettori in diversi siti del sistema nervoso centrale. In tal modo potenziano gli effetti di inibizione sinaptica o presinaptica mediata dall'acido gamma-aminobutirrico, oppure influenzano direttamente i meccanismi che generano il potenziale d'azione.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Lorazepam viene rapidamente assorbito quando somministrato per via intramuscolare. Le concentrazioni massime nel plasma vengono raggiunte entro 60- 90 minuti circa dopo la somministrazione intramuscolare. L'emivita media di eliminazione di lorazepam non coniugato nel plasma umano è di circa 12-16 ore dopo somministrazione per via intramuscolare o endovenosa. In base all'emivita di eliminazione, le concentrazioni di steady-state si raggiungono entro 3-5 giorni.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione è di 1,11 l/kg. Alle concentrazioni clinicamente significative, lorazepam si lega per il 90% circa alle proteine plasmatiche.

#### Biotrasformazione

Lorazepam viene metabolizzato principalmente mediante la coniugazione con acido glucuronico per formare il glucuronide inattivo. Lorazepam non ha metaboliti attivi.

Il 70-75% della dose viene escreto come glucuronide nelle urine. Lorazepam non risulta ossidrilato in modo significativo, né rappresenta un substrato per gli enzimi N-dealchilanti del sistema del citocromo P450.

#### Eliminazione

L'età non ha alcun effetto clinicamente significativo sulla cinetica di lorazepam. In uno studio è stata riportata, in soggetti anziani, una diminuzione statisticamente significativa nella clearance totale, ma l'emivita di eliminazione non è stata significativamente alterata.

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (epatite e cirrosi dovuta all'abuso di alcol) non è stata riportata alcuna alterazione nella clearance di lorazepam.

#### Insufficienza renale

Studi di farmacocinetica con dosi singole condotti in pazienti con vari gradi di insufficienza renale, da lieve a grave, non hanno riportato alcuna alterazione significativa nell'assorbimento, clearance o escrezione del lorazepam. L'eliminazione del glucuronide inattivo è risultata significativamente ridotta. Una ridotta eliminazione di lorazepam, associata ad un prolungamento dell'emivita di eliminazione, è stata riportata dopo somministrazione subcronica in uno studio su 2 pazienti con insufficienza renale cronica. L'emodialisi non ha avuto alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di lorazepam non metabolizzato, ma ha provocato una rimozione sostanziale del glucuronide inattivo dal plasma.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Non pertinente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Macrogol  
Alcool benzilico  
Glicole propilenico

### **6.2. Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 4.

### **6.3. Periodo di validità**

Confezione integra: 18 mesi.

#### Stabilità dopo la diluizione:

È stata dimostrata stabilità chimica e fisica durante l'uso per 1 ora a 2-8 0C. Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di apertura/diluizione precluda il rischio di contaminazione batterica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C). Tenere nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione/prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Lorazepam Macure è confezionato in fiale di vetro trasparente di Tipo I (Ph.Eur.) da 2 ml di capacità. Le fiale sono poste in vassoi sagomati in polivinile cloruro, sigillati con un foglio protettivo trasparente in PE.

I vassoi in polivinile cloruro sono inseriti in una scatola di cartone con un foglio illustrativo.

Scatole da 5 e 10 fiale con 1 ml di soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Lorazepam Macure è leggermente viscoso quando è freddo.

### Somministrazione intramuscolare:

Per facilitare la somministrazione intramuscolare, si raccomanda la diluizione con un ugual volume di una soluzione compatibile quale NaCl 0,9%, glucosio 5%, acqua per soluzioni iniettabili batteriostatica con alcol benzilico, NaCl per soluzioni iniettabili batteriostatico con alcol benzilico, acqua per soluzioni iniettabili batteriostatica con parabene e acqua per soluzioni iniettabili. Lorazepam Macure può anche essere somministrato non diluito, mediante iniezione profonda in un'ampia massa muscolare.

### Somministrazione per via endovenosa:

In caso di somministrazione endovenosa, Lorazepam Macure deve sempre essere diluito con un ugual volume dei seguenti diluenti: NaCl 0,9%, glucosio 5%, acqua per soluzioni iniettabili batteriostatica con alcol benzilico, NaCl per soluzioni iniettabili batteriostatico con alcol benzilico, acqua per soluzioni iniettabili batteriostatica con parabene e acqua per soluzioni iniettabili. La velocità di iniezione non supera 2 mg/min. I medicinali per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particelle o scolorimento prima della somministrazione.

### *Istruzioni per la diluizione per uso endovenoso*

Estrarre la quantità desiderata di Lorazepam Macure nella siringa, quindi aspirare lentamente il volume desiderato di diluente. Retrarre il pistone leggermente per fornire ulteriore spazio di miscelazione. Miscelare immediatamente il contenuto capovolgendo ripetutamente la siringa fino a quando si forma una soluzione omogenea. Non agitare vigorosamente poiché questo provocherà la formazione di bolle d'aria.

Lorazepam Macure non deve essere miscelato con altri farmaci nella stessa siringa. Non usare se la soluzione ha sviluppato un colore o un precipitato (vedere paragrafo 4.2).

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Macure Pharma ApS  
Hejrevej 39  
2400 Copenhagen NV  
Danimarca

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

AIC n. 049734015 - "4 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 1 ML  
AIC n. 049734027 - "4 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE IN VETRO DA 1 ML

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco