

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LORALIN 1 mg compresse rivestite con film  
LORALIN 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  
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 67,65 mg.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Ogni *compressa rivestita con film da 2,5 mg* contiene  
Principio attivo: lorazepam 2,5 mg  
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 134,8 mg.  
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 o sottopone il soggetto a grave disagio.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Via di somministrazione

Uso orale.

##### Posologia

Per avere risultati ottimali, la dose la frequenza di somministrazione e la durata della terapia devono essere adattate individualmente secondo la risposta del paziente.

La dose minima efficace deve essere prescritta per il più breve tempo possibile.

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

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

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 dovrebbe 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 linea di massima, si consiglia una posologia giornaliera di 2-3 mg nelle forme lievi e 7,5-10 mg nelle forme gravi. Si consiglia di prendere la dose più alta la sera, prima di coricarsi.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati. In generale nei pazienti anziani o debilitati, si raccomanda un dosaggio iniziale di 1-2 mg al giorno in dosi suddivise, da adattarsi secondo le necessità e la tollerabilità (vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica e/o renale devono assumere una dose ridotta.

### **Insonnia**

Il trattamento deve essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente varia da pochi giorni a 2 settimane, fino ad un massimo di 4 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

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

In linea di massima, si consiglia una posologia giornaliera di 1-2 mg nelle forme lievi e 2,5-5 mg nelle forme gravi somministrati al momento di coricarsi.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati. In generale nei pazienti anziani o debilitati, si raccomanda un dosaggio iniziale di 1-2 mg al giorno in dosi suddivise, da adattarsi secondo le necessità e la tollerabilità (vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica e/o renale devono assumere una dose ridotta.

Come terapia pre-chirurgica, si raccomanda un dosaggio di 2-4 mg di LORALIN 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.

LORALIN può essere somministrato in qualsiasi momento indipendentemente dall'assunzione dei pasti.

Le dosi giornaliere e la durata del trattamento devono essere stabilite a giudizio del medico.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo; ipersensibilità alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Miastenia grave.

Grave insufficienza respiratoria (ad esempio grave malattia cronica polmonare ostruttiva).

Sindrome da apnea notturna.

Glaucoma ad angolo stretto.

Grave insufficienza epatica.

Intossicazione acuta da alcol, medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio).

Controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento").

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

Le benzodiazepine e gli agenti benzodiazepino-simili sono indicati soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio.

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.

Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, pazienti anziani o debilitati e quelli con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) devono essere trattati con bassi dosaggi. Le stesse misure prudenziali devono essere adottate per i pazienti con insufficienza cardio-respiratoria e bassa pressione arteriosa, i quali dovrebbero essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con LORALIN (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici).

Nei pazienti trattati a lungo con benzodiazepine, e particolarmente negli epilettici, è consigliabile sospendere con gradualità la terapia somministrando dosi decrescenti del farmaco.

In caso di trattamento prolungato, è consigliabile procedere a controlli del quadro ematico e della funzione epatica.

È accertato che nel caso di benzodiazepine a breve durata di azione, possono comparire sintomi da astinenza nell'intervallo tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.

Quando si usano benzodiazepine con una lunga durata di azione, è importante avvisare il paziente che è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina a breve durata di azione, poiché possono comparire sintomi da astinenza.

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di LORALIN e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine, come il LORALIN, o medicinali correlati ad esse, 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 LORALIN in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla generale posologia nel paragrafo 4.2).

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

#### **Tolleranza**

Dopo uso ripetuto per alcune settimane può manifestarsi una certa perdita di efficacia degli effetti ipnotici delle benzodiazepine.

#### **Dipendenza**

L'uso di LORALIN e di altre 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 o alcool. Pertanto, le benzodiazepine devono essere utilizzate con estrema cautela nei pazienti con una storia di abuso di alcol o droga.

La possibilità di dipendenza è ridotta quando LORALIN è usato nella dose appropriata con un trattamento a breve termine.

#### SINTOMI DA SOSPENSIONE

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata da sintomi di 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, parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche.

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.

Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di uso di benzodiazepine con una breve durata di azione, i sintomi da astinenza possano diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione, particolarmente nel caso di dosi elevate. Questo è improbabile che accada con il LORALIN perché la sua emivita di eliminazione è di circa 12-16 ore. Tuttavia, quando si passa a LORALIN dopo aver usato benzodiazepine con una durata d'azione significativamente più lunga per un periodo di tempo prolungato e/o a dosi elevate, possono presentarsi sintomi da astinenza.

#### 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. Questo può essere accompagnato da altre reazioni, incluse cambiamenti d'umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. 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.

Inoltre è importante che il paziente sia informato delle possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare la reazione ansiosa che l'eventuale comparsa di tali sintomi potrebbe scatenare quando il LORALIN viene sospeso.

#### **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 un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. È utile informare il paziente quando inizia il trattamento che esso è di durata limitata e spiegargli chiaramente come la dose dovrà essere progressivamente diminuita.

#### **Amnesia**

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio, ci si deve accertare che il paziente possa avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

#### **Reazioni psichiatriche e paradosse**

È noto che con l'uso di benzodiazepine possono presentarsi reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, delusione, rabbia, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento non adeguato e altre alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso.

È più probabile che queste reazioni compaiono negli anziani così come nei pazienti con sindrome cerebrale organica.

Per il momento non si può escludere la possibilità che nei pazienti in stato acuto di psicosi endogene, specialmente stati depressivi gravi, i sintomi siano aggravati dall'uso di LORALIN. Pertanto, le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario delle malattie psicotiche. La presenza di depressione deve essere sempre esclusa in particolare nei disturbi iniziali e mattutini del sonno, poiché i sintomi sono oltretutto diversamente mascherati e sono sempre presenti i rischi causati dalla malattia di base (ad esempio tendenze suicidarie).

### **Popolazioni speciali**

**Bambini:** il LORALIN non deve essere somministrato ai pazienti di età inferiore ai 18 anni senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

**Pazienti anziani:** l'uso di benzodiazepine può essere associato con un aumento del rischio di cadute, dovuto agli effetti indesiderati quali atassia, debolezza muscolare, capogiri, sonnolenza, stanchezza e affaticamento e perciò si raccomanda di trattare con cautela i pazienti anziani.

Gli anziani devono assumere una dose ridotta o non devono essere trattati affatto.

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

**Pazienti con insufficienza respiratoria cronica:** una dose più bassa è consigliata nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria (vedere anche 4.3 "Controindicazioni").

**Pazienti con grave insufficienza epatica:** si raccomanda di trattare con cautela i pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto il LORALIN come tutte le benzodiazepine può precipitare l'encefalopatia epatica.

**Pazienti con insufficienza renale:** il LORALIN deve essere somministrato con cautela nei pazienti con grave insufficienza renale.

**Pazienti con psicosi:** le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario delle malattie psicotiche.

Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti). Le benzodiazepine devono essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcol.

Le stesse misure prudenziali devono essere adottate per i pazienti con insufficienza cardiaca e bassa pressione sanguigna i quali devono essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con LORALIN (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici).

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

LORALIN contiene lattosio. 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 medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Non consigliato

Alcool: l'assunzione concomitante del medicinale con alcool deve essere evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale viene assunto con l'alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

##### Fare attenzione

Farmaci che deprimono il SNC

Combinazione con farmaci che deprimono il SNC. L'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/tranquillanti/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Gli analgesici narcotici possono causare un aumento dell'euforia che porta ad un aumento della dipendenza psichica.

##### Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine, come il LORALIN, o medicinali correlati, con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto deprimente additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

##### Inibitori del citocromo P450

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

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

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

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

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

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

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

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

##### Gravidanza

LORALIN non deve essere utilizzato durante la gravidanza, il parto e l'allattamento. Se il LORALIN viene prescritto ad una donna in età fertile, ella dovrà mettersi in contatto

con il proprio medico sia se si intende iniziare una gravidanza sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale.

Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo della gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia, ipotensione, difficoltà nella suzione ("ipotonia del lattante") e moderata depressione respiratoria, dovuti all'azione farmacologica del medicinale.

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

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

#### *Allattamento*

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non devono essere somministrate alle madri che allattano (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

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

La sedazione, l'amnesia, la concentrazione alterata e la compromissione della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare o utilizzare macchinari.

Le reazioni possono essere alterate in relazione al tempo di ingestione, della sensibilità individuale e alla dose. Questo si verifica con un'alta dose in associazione ad alcol (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati, 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.

I seguenti effetti indesiderati sono stati classificati secondo classificazione sistemica organica e secondo il tipo di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: 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 stabilita sulla base dei dati disponibili).

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia.

#### Disturbi del sistema immunitario

Frequenza non nota: reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche/anafilattoidi, angioedema.

#### Patologie endocrine

Rari: SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico).

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Frequenza non nota: modificazioni dell'appetito, iponatremia.

#### Disturbi psichiatrici

Comune: confusione, riduzione della vigilanza, ottundimento delle emozioni

Rari: disinibizione, euforia, ideazione suicidaria/tentativi di suicidio.  
Frequenza non nota: ansia, agitazione, disturbi del sonno.

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: atassia.

Comune: sonnolenza, sedazione

Rari: sintomi extrapiramidali: tremori, vertigini, cefalea, disartria/difficoltà nella articolazione del linguaggio, amnesia, coma.

Frequenza non nota: convulsioni/crisi epilettiche, disturbi dell'equilibrio, compromissione dell'attenzione/concentrazione, disorientamento.

#### Patologie dell'occhio

Rari: diplopia, visione offuscata.

#### Patologie cardiache

Comune: tachicardia.

#### Patologie vascolari

Rari: ipotensione.

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Frequenza non nota: depressione respiratoria (\*), apnea, peggioramento dell'apnea notturna, peggioramento della patologia ostruttiva polmonare e manifestazioni autonome.

(\*) L'entità della depressione respiratoria per l'uso di benzodiazepine è dipendente dal dosaggio; una depressione più severa si verifica con dosaggi più alti.

#### Patologie gastrointestinali

Rari: nausea, costipazione.

Frequenza non nota: disturbi gastrointestinali di vario genere.

#### Patologie epatobiliari

Rari: aumento della bilirubina, ittero, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: eruzioni cutanee, alopecia

Frequenza non nota: reazioni cutanee

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: debolezza muscolare

#### Patologie renali e urinarie

Rari: incontinenza urinaria

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: cambiamenti della libido

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: stanchezza, astenia

Rari: ipotermia

In caso di superdosaggio relativo, possono raramente osservarsi sintomi più rilevanti, che di norma spariscono spontaneamente in pochi giorni o per aggiustamento della



posologia: atassia, disartria, ritenzione urinaria, vertigini, tremori, eruzioni cutanee, alterazione della libido.

L'incidenza di sedazione e senso di instabilità aumenta con l'età.

## REAZIONI AVVERSE DELLA CLASSE DELLE BENZODIAZEPINE (BDZ)

### Dipendenza

L'uso delle 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 paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"). Può verificarsi dipendenza psichica. È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Una volta che si è sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione improvvisa del trattamento può essere accompagnato da sintomi da astinenza. Questi possono consistere in ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, mal di testa e dolore muscolare. In casi gravi possono comparire i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, allucinazioni, parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, iperacusia e crisi epilettiche. Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di uso di benzodiazepine con breve durata di azione, possono diventare manifesti sintomi da astinenza tra l'intervallo di una dose e l'altra specialmente a dosi elevate. È improbabile che questo si verifichi con il lorazepam, perché la sua emivita di eliminazione è di circa 14 ore (vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

### Insonnia ed ansia di rimbalzo

All'interruzione del trattamento, può presentarsi una sindrome transitoria quale l'insonnia, che ricorre in forma aggravata a seguito del trattamento con benzodiazepine. Poiché, dopo l'improvvisa sospensione del trattamento, il rischio di fenomeni di rimbalzo/da astinenza è più alto, si raccomanda di diminuire gradualmente la dose. Il paziente deve essere informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare l'ansia provocata da tali sintomi, che possono comparire quando le benzodiazepine vengono sospese.

### Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente.

Le benzodiazepine e i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani.

### 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 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Inoltre sono state riportate con le benzodiazepine raramente altre reazioni avverse che comprendono: aumento della bilirubina, ittero, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia, SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico).

## **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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

### Abuso e dipendenza:

Soggetti predisposti, se trattati con il LORALIN a dosi elevate e per periodi prolungati, possono presentare dipendenza così come avviene con gli altri farmaci ad attività ipnotica, sedativa ed atarassica.

Soggetti con tendenza all'assuefazione ed alla dipendenza vanno tenuti sotto stretta sorveglianza quando siano in trattamento con LORALIN od altre sostanze psicotrope.

### SINTOMI

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

Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del SNC che varia dall'obnubilamento al coma. I sintomi di una leggera intossicazione sono sonnolenza, stanchezza, atassia, disturbi della visione, obnubilamento, confusione mentale e letargia. La somministrazione orale di dosi più alte può portare sintomi che vanno da sonno profondo a incoscienza, atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

### TRATTAMENTO

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 con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza.

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.

In caso di ipotensione devono essere utilizzati farmaci per la circolazione periferica tipo noradrenalinico e volemico. È richiesta ventilazione assistita in caso di compromissione respiratoria, che può anche essere causata da rilassamento periferico muscolare.

In presenza di intossicazione mista, può essere utile l'emodialisi e la dialisi peritoneale. Tuttavia, esse non sono efficienti in caso di mono-intossicazione con il LORALIN poiché esso è scarsamente dializzabile mentre il glucuronide, suo metabolita inattivo, lo è altamente.

Il flumazenil, antagonista delle benzodiazepine, può essere utilizzato come antidoto nei pazienti ospedalizzati, in aggiunta al trattamento adeguato di un sovradosaggio di benzodiazepine, non come una sostituzione.

Il flumazenil ha un'emivita di eliminazione che va da 40 a 80 minuti. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione a causa della sua breve durata di azione; possono essere necessarie ulteriori dosi di flumazenil. L'antagonismo causato dal flumazenil sugli effetti delle benzodiazepine può aumentare il rischio della comparsa di disturbi neurologici (convulsioni), specialmente nei pazienti affetti da epilessia, in coloro che usano benzodiazepine da lungo tempo ed in caso di sovradosaggio da antidepressivi ciclici.

Gli antagonisti della morfina sono controindicati.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Lorazepam è: 7-cloro-1,3-diidro-3-idrossi-5(o-clorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one. I risultati delle indagini volte a verificare gli eventuali effetti cardiocircolatori e respiratori hanno dimostrato che lorazepam, somministrato per via orale o endoperitoneale, non influenza la pressione arteriosa sistemica, sull'elettrocardiogramma e sul pneumogramma.

Dalle prove sperimentali volte a valutarne l'attività farmacologica è risultato che lorazepam:

- induce il sonno a seguito di dosi non ipnotiche di Esorbarbital e lo prolunga per dosi ipnotiche dello stesso barbiturico;
- possiede attività anticonvulsivante, dimostrata nei confronti di agenti convulsivanti chimici (stricnina, pentametilentetrazolo) e fisici (elettroshock);
- svolge un effetto inibitore sull'attività motoria spontanea;
- svolge notevole attività inibitoria nei confronti della ipermotilità indotta da metamfetamina.

Tale spettro farmacologico è caratteristico dei derivati benzodiazepinici psicoattivi, comunemente indicati come ansiolitici.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di farmacocinetica hanno rilevato che le più elevate concentrazioni sieriche di lorazepam (libero e coniugato) sono acquisite 2-3 ore dopo la somministrazione: gli effetti farmacologici scompaiono in genere entro la 6a-8a ora, benché i livelli sierici siano apprezzabili anche alla 24a ora.

L'emivita plasmatica del lorazepam non coniugato è di circa 12-16 ore. Il lorazepam si lega alle proteine plasmatiche in misura dell'85-90%.

Circa 2/3 delle dosi somministrate sono escrete con le urine, sotto forma di glucuronide, entro la 96a ora, mentre le feci contengono meno dell'1% di lorazepam libero.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei tests di tossicità sull'animale il prodotto non ha rilevato potenzialità sia per trattamento acuto (DL<sub>50</sub> > 4000 mg/kg/os nel topo e nel ratto) che protratto.

Nessun effetto teratogeno od embriotossico è stato evidenziato nel ratto, nel topo e nel coniglio per somministrazione orale.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, polacrilin potassio, magnesio stearato. Film di rivestimento: ipromellosa, macrogol 6000, titanio diossido, talco.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC e alluminio in astuccio litografato.

20 compresse rivestite con film da 1 mg, 20 compresse divisibili

20 compresse rivestite con film da 2,5 mg, 20 compresse divisibili

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

So.Se.PHARM S.r.l.

Via dei Castelli romani, 22

00071 Pomezia (RM) - Italia

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

LORALIN 1 mg compresse rivestite con film: AIC n.: 035750013

LORALIN 2,5 mg compresse rivestite con film: AIC n.: 035750025

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

Data della prima autorizzazione: 13 Maggio 2005

Data del rinnovo più recente: 3 Dicembre 2010

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

Agenzia Italiana del Farmaco