

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

LORAZEPAM ZENTIVA 1 mg COMPRESSE
LORAZEPAM ZENTIVA 2,5 mg COMPRESSE
LORAZEPAM ZENTIVA 2 mg/ml GOCCE ORALI, SOLUZIONE

2. Composizione qualitativa e quantitativa

LORAZEPAM ZENTIVA 1 mg COMPRESSE
Ogni compressa contiene 1,0 mg di lorazepam.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.

LORAZEPAM ZENTIVA 2,5 mg COMPRESSE
Ogni compressa contiene 2,5 mg di lorazepam.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.

LORAZEPAM ZENTIVA 2 mg/ml GOCCE ORALI, SOLUZIONE
Il tappo serbatoio contiene: 20 mg di lorazepam.

1 ml di soluzione (prodotto ricostituito) contiene 2 mg di lorazepam.

20 gocce (0,5 ml) = 1 mg di lorazepam
Eccipiente con effetti noti: alcool etilico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. Forma farmaceutica

Compresse

Ogni compressa presenta una tacca per una eventuale suddivisione.

Gocce orali, soluzione

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

Ansia:

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

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

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

Per i pazienti anziani e debilitati, ridurre la dose iniziale di circa il 50% e adeguare il dosaggio come necessario e tollerato (vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

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

Insomnia:

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

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

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

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 pre-chirurgica, si raccomanda un dosaggio di 2-4 mg di LORAZEPAM ZENTIVA 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.

Modo di somministrazione

LORAZEPAM ZENTIVA 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

4.3 Controindicazioni

Miastenia gravis; ipersensibilità alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti; grave insufficienza respiratoria; grave insufficienza epatica; sindrome da apnea notturna; glaucoma ad angolo stretto.

Non somministrare durante la gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

LORAZEPAM ZENTIVA non è destinato al trattamento di disturbi depressivi primari o al trattamento primario della psicosi.

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:

l'uso concomitante di LORAZEPAM ZENTIVA 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 ZENTIVA 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 ZENTIVA in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2)

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

Tolleranza

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

Dipendenza

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

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

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

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

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

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione, ma non deve superare le quattro settimane per l'insonnia ed 8-12 settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.

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

Amnesia

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

Reazioni psichiatriche e paradosse

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

Gruppi specifici di pazienti

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

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

Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, i pazienti anziani o debilitati e quelli con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) devono essere trattati con bassi dosaggi (vedere paragrafo 4.2) o non essere trattati affatto. I pazienti anziani o debilitati possono essere più suscettibili agli effetti di LORAZEPAM ZENTIVA, 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, COPD (ostruzione polmonare cronica), sindrome da apnea notturna. Tali pazienti devono essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con LORAZEPAM ZENTIVA (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici).

Pazienti anziani

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

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

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

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

LORAZEPAM ZENTIVA 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 ZENTIVA 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/di. La dose, alla quale tale effetto non si è verificato era di 1,25 mg/kg/di (circa 6 volte la dose terapeutica massima nell'uomo, che è di 10 mg/di).

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

Le compresse di LORAZEPAM ZENTIVA contengono 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 di interazione

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico onde evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

L'assunzione concomitante con alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o

di usare macchinari.

Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali LORAZEPAM ZENTIVA 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).

Associazione con i deprimenti del sistema nervoso centrale (SNC): l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con alcool, barbiturici, antipsicotici (neurolettici), ipnotici/sedativi, ansiolitici, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

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

Nell'uomo i livelli ematici, ottenuti dal cordone ombelicale, indicano che LORAZEPAMZENTIVA e il suo glucuronide passano attraverso la placenta. Se, per gravi motivi medici, il medicinale è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate,

possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco.

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

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

Allattamento

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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.

Gli effetti indesiderati osservati più frequentemente comprendono sonnolenza, in particolare sonnolenza durante il giorno quando il farmaco è usato come ipnotico, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, debolezza muscolare, atassia, senso di instabilità.

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

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

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

Amnesia

Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici, il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 4.4).

Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

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

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica; la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere paragrafo 4.4). Può verificarsi dipendenza psichica. E' stato segnalato abuso di benzodiazepine.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

In esperienze post-marketing, il sovradosaggio con LORAZEPAM ZENTIVA si è verificato predominantemente in combinazione con alcool e/o altri farmaci.

Come per altre benzodiazepine, una dose eccessiva non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante con altri deprimenti del SNC (incluso alcool).

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

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, deve essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico, subito dopo l'ingestione, con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza. 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 ZENTIVA è scarsamente dializzabile. Il glucuronide, metabolita inattivo di LORAZEPAM ZENTIVA, può essere altamente dializzabile.

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

L'iperdosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, disartria, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, quali quelli che possono verificarsi a seguito di assunzione massiva a scopo suicida, oppure quando concomitantemente sono stati ingeriti altri farmaci o alcool, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, ipnosi, reazioni paradose, depressione del SNC, depressione cardiovascolare, depressione respiratoria,

coma di 1°-3° grado e morte. L'antagonista delle benzodiazepine, flumazenil, può essere utilizzato in pazienti ospedalizzati come un'aggiunta al trattamento adeguato di un sovradosaggio di benzodiazepine, non come una sostituzione. Il medico deve essere a conoscenza del rischio di crisi epilettiche in associazione con il trattamento con il flumazenil, particolarmente in coloro che usano benzodiazepine da lungo tempo ed in caso di sovradosaggio da antidepressivi ciclici.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ansiolitici, derivati benzodiazepinici.

Codice ATC: N05BA06.

Lorazepam (LORAZEPAM ZENTIVA), agente anti-ansia, è una 1,4 benzodiazepina avente il seguente nome chimico: 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-diidro-3-idrossi-2H-1,4-benzodiazepin-2-one. LORAZEPAM ZENTIVA è una polvere quasi bianca, pressoché insolubile in acqua e poco solubile in alcool e cloroformio. Il peso molecolare è 321,2. Come tutte le benzodiazepine, LORAZEPAM ZENTIVA 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 ZENTIVA 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 ZENTIVA 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 ZENTIVA 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 ZENTIVA facilita il sonno ed il sonno così indotto è del tutto paragonabile al sonno normale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

LORAZEPAM ZENTIVA 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 ZENTIVA 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 ZENTIVA 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 ZENTIVA somministrato per via orale. Un'indagine sull'attività mutagenica di LORAZEPAM ZENTIVA 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 ZENTIVA 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 ZENTIVA 1 mg compresse;

LORAZEPAM ZENTIVA 2,5 mg compresse

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais, magnesio stearato e polacrilin potassio

LORAZEPAM ZENTIVA 2 mg/ml gocce orali, soluzione

Tappo serbatoio: mannitolo.

Prodotto ricostituito: **alcool etilico** 95 per cento, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse: 2 anni

Gocce orali, soluzione: 36 mesi; il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

LORAZEPAM ZENTIVA 1 mg compresse:
Blister (in PVC e alluminio) 20 compresse divisibili.
LORAZEPAM ZENTIVA 2,5 mg compresse:
Blister (in PVC e alluminio) 20 compresse divisibili.
LORAZEPAM ZENTIVA 2 mg/ml gocce orali, soluzione:
Flacone in vetro da 10 ml.

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

Vedere quanto riportato al paragrafo 4.2

7. **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

ZENTIVA ITALIA S.r.l.,
Viale Bodio 37/b
20158 Milano

8. **Numeri delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

LORAZEPAM ZENTIVA 1,0 mg compresse:
AIC n. 035835014
LORAZEPAM ZENTIVA 2,5 mg compresse:
AIC n. 035835026
LORAZEPAM ZENTIVA 2 mg/ml gocce orali, soluzione:
AIC n. 035835038

9. **Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione:**

Data di prima autorizzazione: 07.10.2004/ Rinnovo: Ottobre 2009

10. **Data di revisione del testo:**

Agenzia Italiana del Farmaco