

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Laroxyl 10 mg compresse rivestite
Laroxyl 25 mg compresse rivestite
Laroxyl 40 mg/ml gocce orali soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita di Laroxyl 10 mg contiene:
amitriptilina cloridrato 11,32 mg (pari ad amitriptilina base 10 mg)

Una compressa rivestita di Laroxyl 25 mg contiene:
amitriptilina cloridrato 28,3 mg (pari ad amitriptilina base 25 mg)

Un ml di Laroxyl gocce orali soluzione contiene:
amitriptilina cloridrato 45,28 mg (pari ad amitriptilina base 40 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite e gocce orali soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Depressione endogena. Fase depressiva della psicosi maniaco-depressiva. Depressione reattiva. Depressione mascherata. Depressione neurotica. Depressione in corso di psicosi schizofreniche. Depressioni involutive. Depressioni gravi in corso di malattie neurologiche o di altre affezioni organiche.

Profilassi dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti.

Trattamento del dolore neuropatico periferico dell'adulto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Terapia delle depressioni

Trattamento ambulatoriale

Il trattamento ambulatoriale comporta la somministrazione di una dose iniziale di 50 mg di Laroxyl al giorno che, secondo la necessità del caso, potrà essere ridotta oppure aumentata progressivamente sino al conseguimento dell'effetto ottimale. Di questa dose, 30 mg vanno somministrati la sera al momento di coricarsi, 10 mg il mattino e 10 mg a mezzogiorno. Nei malati anziani o giovani, posologie più deboli sono in genere sufficienti. La somministrazione delle suddette dosi è attuabile sia con le compresse rivestite di Laroxyl da 25 mg o da 10 mg, sia con la soluzione gocce (una goccia = 2 mg di amitriptilina).

Trattamento ospedaliero

Terapia iniziale: si inizia con la dose di 25 mg da ripetere 2-4 volte nel corso della giornata (dose totale/die 50-100 mg); in caso di necessità la dose totale giornaliera può essere portata sino a 200-250

mg. Stabilita la dose iniziale ottimale, la si può mantenere per 1-3 settimane, per poi discendere gradualmente sino alla dose efficace di mantenimento.

Terapia di mantenimento: la dose di mantenimento deve essere stabilita caso per caso: generalmente è di 25 mg ripetuta 2-4 volte nella giornata. Nei pazienti giovani ed in quelli anziani spesso sono sufficienti dosi inferiori.

Laroxyl può essere associato ad altri psicofarmaci (neurolettici, tranquillanti, ipnotici) come pure alla terapia fisica.

Nel trattamento di pazienti anziani, la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Profilassi dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti

Il trattamento profilattico dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti prevede la somministrazione di una dose iniziale di 30-50 mg di Laroxyl al giorno che, secondo la necessità del caso, potrà essere ridotta oppure aumentata progressivamente sino al conseguimento dell'effetto ottimale.

Di questa dose, la frazione posologica maggiore va somministrata la sera al momento di coricarsi, una seconda al mattino ed una terza a mezzogiorno. Nei malati anziani o giovani, posologie più deboli sono in genere sufficienti. La somministrazione delle suddette dosi è attuabile sia con le compresse rivestite di Laroxyl, da 25 mg e 10 mg, sia con la soluzione gocce (una goccia = 2 mg di amitriptilina).

Trattamento del dolore neuropatico

Il trattamento deve iniziare a basse dosi: da 12,5 mg a 25 mg al giorno per una settimana. La dose è poi aumentata tutte le settimane con incrementi graduali da 12,5 mg a 25 mg a seconda della tollerabilità.

La posologia è individuale e varia da 50 mg a 150 mg al giorno e deve tenere conto di eventuali trattamenti analgesici associati.

La terapia di mantenimento deve essere condotta alla più bassa dose efficace, valutando periodicamente l'opportunità di un'interruzione del trattamento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Glaucoma. Ipertrofia prostatica, stenosi pilorica e altre affezioni stenose dell'apparato gastro-enterico e genito-urinario. Malattie epatiche. Insufficienza cardiaca. Disturbi del ritmo e della conduzione miocardica. Periodo di recupero post-infartuale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Poiché il farmaco può causare ipotensione ortostatica, variazioni della glicemia, turbe dell'emopoiesi, del fegato e del rene, è raccomandabile eseguire periodici controlli della pressione arteriosa, della glicemia, della crasi ematica e della funzionalità epatica e renale con speciale riguardo agli ipertesi, ai diabetici, ai nefropatici e nei soggetti con affezioni, in atto o pregresse, dell'apparato emopoietico. In caso di comparsa di febbre, angina ed altri sintomi influenzali è indispensabile un controllo della crasi ematica onde svelare precocemente la presenza di agranulocitosi che occasionalmente è stata segnalata durante la terapia con antidepressivi triciclici.

Con l'uso di amitriptilina possono verificarsi reazioni allergiche o da foto-sensibilizzazione; è possibile l'ipersensibilità crociata tra i vari composti triciclici ad azione antidepressiva.

Si tenga inoltre presente che il preparato può causare indesiderati effetti neuro-psichici come la comparsa di reazioni ipomaniacali e l'attivazione di quadri schizofrenici latenti; ciò deve essere tenuto presente, tra l'altro, nella definizione dello schema posologico che, sebbene strettamente individuale, dovrà essere in generale quello che consente l'assunzione della dose minima efficace.

Benché l'amitriptilina espliciti un'azione sedativa, estrema cautela richiede comunque l'impiego di antidepressivi nei soggetti in trattamento ambulatoriale dal momento che questi farmaci possono, talvolta, eliminare l'inibizione psico-motoria prima di aver esercitato un effetto sugli altri sintomi.

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

I pazienti sotto l'effetto di Laroxyl devono astenersi dall'assumere bevande alcoliche dato che gli effetti tossici delle due sostanze possono potenziarsi reciprocamente.

Tenuto conto delle proprietà farmacologiche del preparato, estrema cautela richiede l'impiego nei pazienti con affezioni cardiovascolari nei quali possono verificarsi tachicardia, turbe del ritmo e della conduzione, insufficienza miocardica. In tali soggetti è pertanto necessario eseguire periodici controlli elettrocardiografici. Una stretta sorveglianza clinica e strumentale è inoltre richiesta negli anziani, nei pazienti ipertiroidei o in trattamento con ormoni tiroidei ovvero in quelli che assumono il medicamento antidepressivo ad alte dosi.

Gli antidepressivi triciclici possono abbassare la soglia convulsiva. Il loro impiego, quindi, negli epilettici e nei pazienti con affezioni cerebrali organiche o con predisposizione alle convulsioni è consentito solo sotto stretta sorveglianza del medico.

Per i suoi evidenti effetti anticolinergici il preparato deve essere somministrato con attenzione negli anziani e in tutti quei pazienti (come quelli con affezioni oculari, gastro-enteriche, ecc...) nei quali può risultare dannosa un'eccessiva attività parasimpaticolitica.

Gli antidepressivi triciclici non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti sotto i 18 anni. Gli studi condotti nella depressione in bambini di questo gruppo di età non hanno dimostrato l'efficacia per questa classe di farmaci.

Ideazione/Comportamento suicidario

Suicidio/Ideazione suicidaria

La depressione e' associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati).

Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Laroxyl e' prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologia con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

Inoltre, gli antidepressivi triciclici sono associati ad un rischio di eventi avversi cardiovascolari in tutti i gruppi di età. Deve essere tenuto presente che non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti riguardanti la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Prolungamento dell'intervallo QT

Sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmia durante il periodo di post-marketing. Si consiglia cautela per i pazienti con bradicardia rilevante o per i pazienti con un'insufficienza cardiaca scompensata, o in pazienti che assumono farmaci che prolungano l'intervallo

QT. I disturbi elettrolitici (ipokaliemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia) sono condizioni che aumentano il rischio proaritmico.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Laroxyl compresse rivestite contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Laroxyl compresse rivestite contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- Inibitori delle monoaminossidasi: gli antidepressivi triciclici non debbono essere associati a farmaci IMAO irreversibili per la possibilità di gravi effetti collaterali (ipertermia, convulsioni, coma, exitus); qualora si renda indispensabile sostituire un IMAO irreversibile con un triciclico è necessario lasciar trascorrere un intervallo di almeno due settimane.

-Farmaci ipotensivi: gli antidepressivi triciclici bloccano il recupero sinaptico della guanetidina e di altri ipotensivi con analogo meccanismo d'azione, riducendone l'attività terapeutica.

-Farmaci simpaticomimetici: durante il trattamento non debbono, in generale, essere somministrati farmaci simpaticomimetici i cui effetti, specie quelli sul cuore e sul circolo, possono essere sensibilmente accentuati. L'associazione tra amitriptilina e L-dopa facilita la comparsa di ipotensione e di aritmie cardiache. I pazienti che debbano far uso di decongestionanti nasali e dei prodotti usati nella cura dell'asma e delle pollinosi contenenti sostanze simpaticomimetiche andranno attentamente monitorati e dovranno, comunque, attenersi scrupolosamente agli schemi posologici consigliati.

-Farmaci anticolinergici: attenzione richiede l'impiego di farmaci parasimpaticolitici, specie quelli utilizzati nella terapia del morbo di Parkinson.

-Sostanze ad azione depressiva sul S.N.C.: gli antidepressivi triciclici possono accentuare l'azione di tali farmaci come gli ipnotici, sedativi, ansiolitici ed anestetici. Il trattamento antidepressivo dovrebbe essere sospeso quanto più precocemente consentito dalla situazione clinica prima di un intervento chirurgico di elezione.

-Altri farmaci: i farmaci triciclici, per la loro azione anticolinergica, possono prolungare il tempo di svuotamento gastrico; alcune sostanze, come la L-dopa ed il fenilbutazone, possono essere trattenuti per un periodo sufficiente alla loro inattivazione nello stomaco.

-I barbiturici, per il loro effetto induttivo sui sistemi microsomiali del fegato, possono stimolare il metabolismo del farmaco mentre varie fenotiazine, l'alooperidolo e la cimetidina ne possono ritardare l'eliminazione aumentandone la concentrazione ematica. Il legame dell'amitriptilina con le proteine del plasma può essere ridotto per competizione dalla fenitoina, il fenilbutazone, l'aspirina, la scopolamina e le fenotiazine.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non essendo disponibili, a tutt'oggi, dati sufficienti relativi all'impiego degli antidepressivi triciclici nelle donne in stato di gravidanza, Laroxyl andrà utilizzato solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto verso la fine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. In generale si verificano 1-2 casi di PPHN ogni 1000 gravidanze.

L'amitriptilina è escreta nel latte materno. In considerazione delle potenziali reazioni avverse serie nei neonati, si deve decidere se interrompere l'allattamento o l'uso del farmaco.

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

Il prodotto può indurre turbe della visione, attenuare la prontezza dei riflessi ed interferire sul normale grado di vigilanza; di ciò debbono essere avvertiti coloro che conducono autoveicoli o altri macchinari o svolgono lavori pericolosi.

4.8 Effetti indesiderati

Effetti indesiderati legati alla classe farmacologica

Studi epidemiologici, condotti soprattutto in pazienti di 50 anni ed oltre trattati con SSRI e antidepressivi triciclici, hanno mostrato un aumento del rischio di fratture delle ossa in questi pazienti. Il meccanismo connesso a questo rischio non è noto.

Durante la terapia con amitriptilina sono stati segnalati con varia intensità e frequenza i seguenti effetti collaterali:

-Effetti anticolinergici: secchezza delle fauci, visione indistinta, midriasi, ipertono oculare, cicloplegia, stipsi, disuria, ritenzione urinaria

- Patologie cardiache: ipotensione ortostatica, tachicardia, ipertensione, turbe del ritmo e della conduzione, arresto cardiaco, appiattimento dell'onda T ed altre modificazioni del tracciato E.C.G.; prolungamento QT all'elettrocardiogramma (frequenza comune); insufficienza cardiaca; infarto miocardico; ictus.

- Patologie del sistema nervoso: cefalea, modificazioni dell'E.E.G.; vertigini, tremori, atassia, disartria o altri segni extrapiramidali, convulsioni, parestesie alle estremità e neuropatie periferiche

- Disturbi psichiatrici : sedazione, sonnolenza, astenia ovvero ansietà, agitazione, stati confusionali allucinazioni visive, euforia, reazioni ipomaniacali, viraggio verso la fase maniacale in soggetti con psicosi bipolari, esacerbazione di stati psicotici. Le manifestazioni psicotiche possono essere trattate riducendo il dosaggio o associando un fenotiazinico alla terapia antidepressiva.

Rari: ideazione/comportamento suicidario (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

- Patologie gastroenteriche: anoressia, nausea, vomito, diarrea; stomatiti, adeniti sublinguali e parotidiche; ittero e modificazione degli indici di funzionalità epatica (aumento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, ecc...)

- Patologie endocrine: ginecomastia, galattorrea, alterazioni della libido, variazioni del tasso glicemico, aumento del peso corporeo

- Patologie del sistema emolinfopoietico: eosinofilia, depressione midollare con agranulocitosi, trombocitopenia e porpora

- Disturbi del sistema immunitario: prurito, orticaria, eritemi, petecchie, edema generalizzato o localizzato alla faccia e alla lingua.

- Disturbi del metabolismo e della nutrizione: iponatremia.

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: sudorazione.

La comparsa di importanti effetti collaterali richiede sempre l'interruzione del trattamento; gli effetti collaterali di minore importanza, come quelli anticolinergici, possono attenuarsi durante la terapia o essere controllati con opportuni aggiustamenti del dosaggio.

In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità.

Sintomi da sospensione del farmaco: l'improvvisa sospensione dopo somministrazione prolungata può determinare nausea, cefalea e malessere. La riduzione graduale della dose può produrre, entro due settimane, sintomi transitori quali irritabilità, agitazione, disturbi del sonno e dell'attività onirica.

Sono stati riportati rari casi di stati maniacali o ipomaniacali entro 2-7 giorni dall'interruzione della terapia con antidepressivi triciclici.

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

Il sovradosaggio di amitriptilina cloridrato può manifestarsi con: secchezza delle fauci, midriasi, tachicardia ed aritmia, ipotensione, depressione respiratoria, ritenzione urinaria e, nei casi di sovradosaggio massiccio, coma, convulsioni ed allucinazioni.

Il trattamento è sintomatico. La lavanda gastrica può essere utile, poiché le proprietà anticolinergiche dell'amitriptilina ne rallentano l'assorbimento.

E' possibile somministrare neostigmina (Prostigmina) per lenta infusione endovenosa, con monitoraggio elettrocardiografico continuo, al fine di contrastare gli effetti cardiaci; tale trattamento può essere ripetuto, se necessario, a intervalli di mezz'ora. L'ipotensione dovrebbe essere trattata con metaraminolo. Le convulsioni possono essere controllate con diazepam o fenobarbital.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivo, codice ATC: N06AA09

Specialità medicinale contenente amitriptilina, un antidepressivo appartenente al gruppo dei triciclici; tale sostanza è caratterizzata dal punto di vista farmacologico da un'evidente attività anticolinergica e da un'azione inibente la ricaptazione di vari neurotrasmettitori a livello presinaptico. L'amitriptilina esercita inoltre alla periferia un effetto adrenolitico, mediante il blocco degli alfa-1-recettori.

L'esatto meccanismo antidepressivo di tale farmaco non è completamente chiarito sebbene si ritenga che esso sia da ricollegarsi, per la maggior parte, all'aumentata concentrazione di amine cerebrali (noradrenalina, serotonina) negli spazi sinaptici.

L'amitriptilina ha la sua principale indicazione clinica nel trattamento della depressione endogena, ma è risultata efficace anche in sindromi depressive di altra natura e nella cura di affezioni di interesse psichiatrico, neurologico o internistico, il cui decorso è accompagnato o complicato da depressione. Il massimo effetto terapeutico si verifica, in genere, entro due settimane o più dall'inizio della terapia. Laroxyl è inoltre indicato nel trattamento profilattico dell'emivita e delle cefalee croniche o ricorrenti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'amitriptilina è assorbita bene per via orale, si lega in alta percentuale alle proteine del plasma e subisce l'azione degli enzimi microsomiali del fegato. Sono stati identificati otto metaboliti: derivati demetilati, idrossilati, coniugati o N-ossidati; il metabolita demetilato, la nortriptilina, è terapeuticamente attivo. L'emivita media di una dose singola è di 16 ore. Il 95% della dose somministrata viene eliminato per via renale e tale processo (pH dipendente) è più rapido in urina acida. Nei soggetti normali trattati con dosi ripetute, il farmaco viene inattivato ed escreto entro una settimana dalla fine della terapia. Come per la maggior parte degli antidepressivi, l'amitriptilina viene metabolizzata più lentamente nei soggetti anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta dell'amitriptilina:

- DL₅₀ per os nel ratto maschio pari a 900 mg/kg
- DL₅₀ per os nel ratto femmina pari a 825 mg/kg
- DL₅₀ per os nel coniglio pari a 322 mg/kg

Tossicità subacuta dell'amitriptilina:

dopo somministrazione di 10 mg/kg per sonda esofagea nel coniglio, cinque volte la settimana, per quattro settimane, non sono comparsi effetti collaterali degni di nota.

Tossicità cronica dell'amitriptilina:

dopo somministrazione da 6 a 18 mg/kg nel ratto, per 6 settimane, non sono comparsi effetti sulla motilità, sull'aumento ponderale, su vari parametri di laboratorio (SGOT e SGPT), sul tasso di mortalità negli animali considerati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Laroxyl 10 mg compresse rivestite

amido di mais; **lattosio monoidrato**; povidone; magnesio stearato; talco; gomma arabica, nebulizzato essiccato; etilcellulosa; lacca di copolimero; amido di riso, ossido di ferro rosso (E172); titanio diossido; paraffina liquida leggera; paraffina solida; **saccarosio**.

Laroxyl 25 mg compresse rivestite

amido di mais; **lattosio monoidrato**; povidone; magnesio stearato; talco; gomma arabica, nebulizzato essiccato; etilcellulosa; lacca di copolimero; amido di riso, ossido di ferro rosso (E172); titanio diossido; paraffina liquida leggera; paraffina solida; **saccarosio**.

Laroxyl 40 mg/ml gocce orali soluzione

acqua depurata, acido cloridrico.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

compresse rivestite: 5 anni
gocce orali soluzione: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Compresse rivestite

blister costituiti da materiale plastico termoformato accoppiato con nastro di alluminio. I blister sono contenuti in un astuccio di cartone, assieme al foglietto illustrativo.

Gocce orali soluzione

flacone di vetro scuro (color giallo ambra), III classe idrolitica, con contagocce e tappo a vite di materiale termoplastico. Il flacone è contenuto in un astuccio di cartone, assieme al foglietto illustrativo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teofarma S.r.l. – Via F.lli Cervi, 8 – 27010 Valle Salimbene (PV)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

25 compresse rivestite 25 mg	AIC n° 019906015
30 compresse rivestite 10 mg	AIC n° 019906027
Gocce orali soluzione flacone 20 ml	AIC n° 019906054

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

Laroxyl 10 mg compresse rivestite: 26/04/1962

Laroxyl 25 mg compresse rivestite: 26/04/1962

Laroxyl gocce orali soluzione: 24/03/1975

Data del rinnovo più recente : Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10 Aprile 2018

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LORANS 1 mg compresse
LORANS 2,5 mg compresse
LORANS 2 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LORANS 1 mg compresse
Una compressa contiene:
Principio attivo: lorazepam 1 mg

LORANS 2,5 mg compresse
Una compressa contiene:
Principio attivo: lorazepam 2,5 mg

LORANS 2 mg/ml gocce orali, soluzione
10 ml contengono nel tappo serbatoio:
Principio attivo: lorazepam 20 mg
20 gocce (0,5 ml) contengono: 1 mg di lorazepam

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse di Lorans 1 mg sono arancioni, di forma ovale, incise su un lato e con la scritta "1" sull'altro lato.

Le compresse di Lorans 2,5 mg sono bianche, di forma ovale, incise su un lato e con la scritta "2.5" sull'altro lato.

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

Per le caratteristiche del LORANS, che alla buona tollerabilità associa una notevole attività, i risultati migliori saranno conseguiti adattando il dosaggio al singolo paziente ed alle caratteristiche del quadro clinico in atto.

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

In tutti i pazienti, il trattamento dovrebbe essere interrotto gradualmente per ridurre i possibili sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4)

Ansia

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile. Il paziente dovrebbe essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato dovrebbe essere rivalutata 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 dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

A titolo indicativo si consiglia:

- Medicina generale: 1 compressa da 1 mg, 1-3 volte al giorno o 10-20 gocce, 1-3 volte al giorno.
- Per casi particolarmente severi, il dosaggio può essere aumentato fino a ½-1 compressa da 2,5 mg, 1-3 volte al giorno o 20-50 gocce, 1-3 volte al giorno.

Insonnia

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino a 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 dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

A titolo indicativo si consiglia:

Disturbi del sonno: da 1 a 2,5mg alla sera o 20-50 gocce alla sera.

Il trattamento dovrebbe essere iniziato con la dose consigliata più bassa. La dose massima non dovrebbe essere superata.

Nel trattamento di pazienti anziani ridurre la dose iniziale di circa il 50%; si consiglia un dosaggio iniziale di 1-2 mg al giorno in dosi suddivise. Il dosaggio dovrà poi essere aggiustato secondo le necessità e la tollerabilità (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). I pazienti con funzione epatica e/o renale alterata dovrebbero assumere dosaggi ridotti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Miastenia gravis.
- Ipersensibilità alle benzodiazepine.
- Grave insufficienza respiratoria.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Rischio derivante dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di Lorans e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi, benzodiazepine come Lorans o medicinali benzodiazepino-correlati, con oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternative. Se si decide di prescrivere Lorans in concomitanza con oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere più breve possibile (vedere anche la raccomandazione generale sulla dose nel paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e chi si occupa di loro (ove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

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 questa classe di medicinali.

Si consiglia di controllare periodicamente la necessità di continuare la terapia con Lorans. 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.

Lorans gocce orali contiene il 70 % vol di etanolo (alcol), fino a 707 mg per dose, equivalente a 17 ml di birra o 7 ml di vino per dose.

Può essere dannoso per gli alcolisti.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcool etilico (etanolo) può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicati da alcune federazioni sportive.

Tolleranza

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

I pazienti devono essere avvisati che in concomitanza del trattamento con benzodiazepine la tolleranza per alcol e altri farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale può diminuire, e che quindi queste sostanze dovrebbero essere evitate o ridotte.

Dipendenza – Astinenza – Sindrome da interruzione improvvisa del trattamento

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

Sintomi da astinenza (per 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, capogiro, 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, crisi epilettiche o convulsioni. Le convulsioni/crisi epilettiche possono verificarsi più comunemente in pazienti con preesistenti disturbi di natura epilettica oppure che fanno uso di altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva quali gli antidepressivi.

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

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

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

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

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

Durata del trattamento

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

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

Amnesia

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

Reazioni psichiatriche e 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 dovrebbe essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Ansia e insonnia possono essere sintomi di varie altre patologie. Quindi dovrebbe essere preso in considerazione che tali disturbi potrebbero essere dovuti a sottostanti patologie fisiche o psichiatriche.

Gruppi specifici di pazienti

Non è stata stabilita l'efficacia e la sicurezza d'impiego nei bambini sotto i 12 anni di età. Le benzodiazepine 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 Lorans. Pertanto, tali pazienti devono essere monitorati frequentemente ed il loro dosaggio attentamente adattato a seconda della risposta del paziente. A causa del rischio di depressione respiratoria, le stesse misure prudenziali devono essere adottate per i pazienti con insufficienza cardiaca, bassa pressione arteriosa, funzione respiratoria compromessa, insufficienza renale e respiratoria cronica, COPD (ostruzione polmonare cronica), sindrome da apnea notturna. Tali pazienti devono essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con Lorans (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici).

In aggiunta, pazienti anziani o debilitati sono particolarmente sensibili agli effetti delle benzodiazepine sul Sistema Nervoso Centrale. A causa del rischio di sonnolenza, debolezza muscolare e affaticamento che possono aumentare il rischio di cadute, spesso con conseguenze gravi in questa popolazione, le benzodiazepine e i prodotti correlati devono essere usati con cautela nei pazienti più anziani.

Le benzodiazepine possono causare ipotensione. Pertanto, devono essere assunte con cautela nei pazienti in cui cadute improvvise della pressione sanguigna potrebbero avere complicanze cardiovascolari o cerebrovascolari.

Le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono precipitare l'encefalopatia. Come tutte le benzodiazepine, Lorans può precipitare o peggiorare l'encefalopatia in pazienti con insufficienza epatica grave. Pertanto, l'uso in questi pazienti è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

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 Lorans. Una depressione preesistente può emergere o peggiorare durante l'uso di benzodiazepine, incluso Lorans. 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 dovrebbero essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

In corso di trattamento prolungato o nel trattamento di pazienti con insufficienza renale o epatica è consigliabile procedere a 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.

Pazienti anziani

Lorans deve essere utilizzato con cautela nei pazienti anziani a causa del rischio di sedazione e/o debolezza muscolare, che possono aumentare il rischio di cadute, con conseguenze gravi in questa popolazione. I pazienti anziani devono assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2 Posologia).

Lorans compresse contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Lorans gocce orali contiene etanolo (alcol), vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

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 poiché l'effetto sedativo può essere aumentato. . Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

Associazione con farmaci/sostanze che deprimono il 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 (per esempio, gli oppioidi), antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

Oppioidi:

L'uso concomitante di medicinali sedativi, benzodiazepine come Lorans o medicinali benzodiazepino-correlati, con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Il valproato può inibire la glucuronizzazione di lorazepam (quest'ultimo di conseguenza potrebbe avere concentrazioni sieriche aumentate e aumentato rischio di sonnolenza); la dose di lorazepam dovrebbe essere ridotta di circa il 50% quando co-somministrato con valproato.

Altre sostanze possono aumentare l'effetto sedativo di lorazepam: sodio oxibato e rilassanti muscolari come il baclofen.

Caffeina

Può ridurre gli effetti sedativi e ansiolitici di lorazepam.

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

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

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 P450 sia coinvolto nel metabolismo di lorazepam. Non sono state osservate interazioni che coinvolgono il sistema citocromo P450.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non somministrare durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). L'assunzione di benzodiazepine durante la gravidanza può causare danni al feto. Un aumentato rischio di malformazioni congenite associato con l'uso di agenti ansiolitici (clordiazepossido, diazepam, meprobamato) durante il primo trimestre di gravidanza è stato suggerito in diversi studi; evitare sempre, quindi, la somministrazione di benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza.

Va considerata la possibilità di una gravidanza prima che una donna in età fertile cominci la terapia con le benzodiazepine. Se Lorans è già stato prescritto a una donna in età fertile, questa dovrebbe essere avvisata di dover informare il proprio medico se sta programmando una gravidanza, oppure se sospetta di essere in gravidanza, per pianificarne la graduale sospensione.

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

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

Sembra che nei neonati la coniugazione di Lorans avvenga lentamente essendo il suo glucuronide rintracciabile nelle urine per più di 7 giorni. La glucuronizzazione di Lorans 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 (vedere paragrafo 4.3).

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).

Lorans gocce orali contiene etanolo (alcool), vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

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.

Lorans gocce orali contiene etanolo (alcool), vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

4.8 Effetti indesiderati

LORANS è normalmente ben tollerato e, in generale non altera le capacità fisiche e mentali, quando il dosaggio è propriamente adattato.

Gli effetti indesiderati più frequentemente osservati comprendono:

Disturbi psichiatrici: ottundimento, confusione

Patologie del sistema nervoso: sonnolenza, riduzione della vigilanza, cefalea, vertigini, atassia (instabilità nel camminare)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: debolezza muscolare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: affaticamento

Patologie dell'occhio: diplopia

Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni.

Gli effetti indesiderati osservati occasionalmente sono:

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia

Disturbi del sistema immunitario: reazioni da ipersensibilità, reazioni anafilattiche / anafilattoidi, dermatite allergica, angioedema

Patologie endocrine: SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: iponatremia, modificazioni dell'appetito

Disturbi psichiatrici: disturbi del sonno, cambiamenti nella libido, agitazione, aggressività, sbalzi d'umore, disorientamento, depressione, smascheramento di stati depressivi preesistenti, irritabilità, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, dipendenza psichica, sviluppo di dipendenza fisica, idea suicida/tentativo di suicidio, alterazioni del comportamento, disinibizione, abuso di benzodiazepine, delusione, euforia, irrequietezza

Patologie del sistema nervoso: sintomi extrapiramidali, tremori, disartria/difficoltà nella articolazione del linguaggio, amnesia, convulsioni/crisi epilettiche, coma, disturbi dell'equilibrio e disturbi del sistema nervoso autonomo, compromissione dell'attenzione/concentrazione

Patologie dell'occhio: disturbi della vista, disturbi della funzione oculare

Patologie vascolari: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: depressione respiratoria, apnea, peggioramento dell'apnea notturna, peggioramento della patologia ostruttiva polmonare

Patologie gastrointestinali: secchezza della bocca, scialorrea, nausea, stipsi

Patologie epatobiliari: ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni cutanee

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: effetto rimbalzo, sintomi da astinenza

Esami diagnostici: aumento della bilirubina, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina

Traumatismi, intossicazioni e complicanze da procedura: cadute e conseguenti lesioni

L'incidenza di sedazione e capogiro aumenta con l'età.

Gli effetti delle benzodiazepine sul SNC dipendono dal dosaggio. Dosi elevate provocano una depressione del SNC più grave.

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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri deprimenti del SNC (incluso l'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 o in pazienti che presentano sintomi. Tali operazioni dovrebbero essere seguite dalle pratiche rianimative generali, dal monitoraggio dei segni vitali e dalla stretta osservazione del paziente. Qualora ci sia il rischio di aspirazione, l'induzione del vomito è sconsigliata.

Non è stata accertata l'utilità di un trattamento dialitico.

Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco deve essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza. L'iperdosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, disartria, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi, quali quelli che possono verificarsi a seguito di assunzione massiva a scopo suicida, oppure quando concomitantemente sono stati ingeriti altri farmaci o alcool, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, ipnosi, reazioni

paradosse, depressione del SNC, depressione cardiovascolare depressione respiratoria, coma di 1° e 3° grado e morte.

Il flumazenil può essere usato come antidoto.

Il medico deve essere a conoscenza del rischio di crisi epilettiche in associazione al trattamento con il flumazenil, particolarmente in coloro che usano benzodiazepine da lungo tempo ed in caso di sovradosaggio da antidepressivi ciclici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ansiolitici, derivati benzodiazepinici.

Codice ATC: N05BA06

Principio attivo del LORANS è lorazepam: 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 esercita influenze sulla pressione arteriosa sistemica, sull'elettrocardiogramma e sul pneumogramma.

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

- induce il sonno a seguito di dosi non ipnotiche di Esobarbital 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

Lorazepam somministrato per via orale viene rapidamente assorbito.

Gli studi di farmacocinetica hanno rilevato che le più elevate concentrazioni sieriche in 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 serici 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.

Nei neonati sembra che la coniugazione di lorazepam avvenga lentamente essendo il suo glucuronide rintracciabile nelle urine per più di sette giorni. La glucuronazione di Lorazepam può inibire competitivamente la coniugazione della bilirubina, portando alla iperbilirubinemia nel neonato.

Non esistono prove di eccessivo accumulo di lorazepam in caso di somministrazione fino a 6 mesi, né esistono prove di induzione di enzimi farmaco-metabolizzanti. Lorazepam

Compresse: Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Gocce:

A confezionamento integro: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Dopo la prima apertura: conservare il flacone in frigorifero (2°C – 8°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Le compresse sono alloggiare in blister di polivinile cloruro opacizzato con titanio diossido, accoppiato e termosaldato ad un foglio di alluminio.

LORANS 1 mg compresse – 20 compresse

LORANS 2,5 mg compresse – 20 compresse

LORANS 1 mg compresse – 30 compresse

LORANS 2,5 mg compresse – 30 compresse

- Flacone in vetro con il solvente e tappo serbatoio contenente il principio attivo in polvere, con contagocce incorporato in polipropilene. Il flacone è chiuso con capsula a strappo e sovracapsula.

LORANS 2 mg/ml gocce orali, soluzione - Flacone da 10 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teofarma S.r.l.

Via Fratelli Cervi, 8

27010 Valle Salimbene (Pavia) – Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LORANS 1 mg compresse – 20 compresse n. 023001086

LORANS 2,5 mg compresse – 20 compresse n. 023001098

LORANS 1 mg compresse – 30 compresse n. 023001023

LORANS 2,5 mg compresse – 30 compresse n. 023001047

LORANS 2 mg/ml gocce orali, soluzione – Flacone da 10 ml n. 023001074

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

LORANS 1 mg compresse – 20 compresse 31.12.1973/Giugno 2010

LORANS 2,5 mg compresse – 20 compresse 31.12.1973/Giugno 2010

LORANS 1 mg compresse – 30 compresse 31.12.1973/Giugno 2010

LORANS 2,5 mg compresse – 30 compresse 31.12.1973/Giugno 2010

LORANS 2 mg/ml gocce orali, soluzione – Flacone da 10 ml

21.08.1989/Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2019