

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

▲ LORSILAN 1 mg tableta

▲ LORSILAN 2, 5 mg tableta

lorazepam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

LORSILAN 1 mg tablete: jedna tableta sadrži 1 mg lorazepama.

LORSILAN 2,5 mg tablete: jedna tableta sadrži 2,5 mg lorazepama.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

LORSILAN 1 mg tablete su bijele, okrugle tablete s kosim rubovima.

LORSILAN 2,5 mg tablete su žute, okrugle tablete s kosim rubovima i logom Belupo na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lorazepam je namijenjen za kratkotrajno simptomatsko liječenje anksioznih poremećaja, napetosti i nemira te za kratkotrajno liječenje nesanice povezane s tjeskobom. Lorazepam se također primjenjuje i kao premedikacija prije dijagnostičkog postupka kao i prije i poslije operativnog zahvata.

Ne zahtijevaju svi bolesnici s tjeskobom, napetošću, nemirom i poremećajem spavanja medikamentozno liječenje. Simptomi mogu biti posljedica fizičke ili psihičke bolesti i moguće ih je liječiti drugim mjerama uključujući i liječenje osnovne bolesti. Anksioznost i napetost uzrokovane redovnim svakodnevnim stresom ne bi se trebali liječiti sedativima. Primjena lorazepama kao lijeka za spavanje opravdana je samo kako bi se postigao efekat benzodiazepina primijenjenih tokom dana.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje i trajanje liječenja lorazepamom je individualno i potrebno ga je prilagoditi indikacijskom području i težini bolesti. Treba primjenjivati minimalne efektivne doze, kroz što kraće vremensko razdoblje.

Liječenje anksioznosti, napetosti, nemira i nesanice povezane s anksioznošću

Preporučena doza je 0,5 do 2,5 mg lorazepama na dan podijeljeno u 2 do 3 odvojene doze ili kao pojedinačna doza navečer.

U pojedinim slučajevima, osobito pri bolničkom liječenju, doza se može povećati do najviše 7,5 mg, uzimajući u obzir mjere sigurnosti.

U liječenju nesanice, dnevna doza (0,5 mg do 2,5 mg lorazepama) može se uzeti kao pojedinačna doza otprilike pola sata prije spavanja.

Premedikacija prije dijagnostičkog postupka i prije i poslije operativnog zahvata

1 - 2,5 mg lorazepam večer prije i/ili 2 - 4 mg 1 do 2 sata prije postupka. Poslije operacije primjenjuje se doza od 1 mg do 2,5 mg u odgovarajućim intervalima.

Pedijatrijska populacija

Kod djece doza se mora odgovarajuće raspodijeliti, pojedinačna doza je 0,5 mg do 1 mg u jednoj dozi, odnosno 0,05 mg/kg tjelesne mase. Doza se ne smije prekoračiti.

Starije i iscrpljene osobe

U starijih i iscrpljenih osoba dozu je potrebno smanjiti na 50% uobičajene dnevne doze za odrasle. Početnu dozu treba prilagoditi po potrebi i podnošljivosti. (vidjeti poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s umjerenom jetrenom insuficijencijom doze se moraju pažljivo prilagoditi ovisno o odgovoru pacijenta, mogu biti djelotvorne i manje doze.

Način primjene

LORSILAN tablete su namijenjene za oralnu primjenu. Tablete je potrebno uzeti s tekućinom, neovisno o obroku.

Kada se lorazepam primjenjuje u liječenju nesanice, ne smije se uzimati nakon obroka jer to odgađa početak djelovanja lijeka, čime se efekat lijeka, ovisno o dužini spavanja, postiže sljedećeg jutra.

U liječenju akutnih stanja primjena lorazepam treba biti u pojedinačnoj dozi ili dužina primjene lorazepam treba biti što kraća.

U liječenju hroničnih bolesti dužina primjene ovisi o kliničkom stanju bolesnika. Nakon dvije sedmice primjene, ljekar će postepeno smanjivati dozu, do trenutka kada je potrebno utvrditi daljnju potrebu za primjenom lijeka.

Dugotrajna primjena (duža od sedam dana) i nagli prekid liječenja, mogu dovesti do povratka nesanice, anksioznosti, napetosti, unutarnjeg nemira i nervoze. Stoga se liječenje ne smije prekinuti naglo, već uz postepeno smanjivanje doze.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na benzodiazepine uključujući lorazepam ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1, kao i pozitivna anamneza za bolesti zavisnosti
- prethodna ovisnost o drogama
- mijastenija gravis
- spinocerebelarna ataksija
- akutna intoksikacija alkoholom ili depresorima centralnog nervnog sistema (npr. lijekovima za spavanje, analgeticima, neurolepticima, antidepresivima i litijem)
- hronična opstruktivna plućna bolest
- sindrom apneje pri spavanju

Lorazepam se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, osim u slučaju primjene u svrhu sedacije prije dijagnostičkog ili prije i poslije operativnog zahvata.

Lorazepam se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 6. godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

U bolesnika s depresijom mogu se pojaviti ili pogoršati simptomi depresije. Primjena benzodiazepina može maskirati suicidalne namjere, stoga bolesnici s depresijom ne smiju primjenjivati lorazepam bez odgovarajuće terapije antidepresivima.

U početku liječenja lorazepamom ljekar bi trebao pratiti reakcije bolesnika na lijek kako bi se što prije utvrdilo eventualno predoziranje, posebno u djece, starijih osoba i osoba lošeg opšteg

stanja. Ove skupine bolesnika su osjetljivije na efekat lorazepama, stoga ih treba nadzirati tokom liječenja.

Unatoč tome što se bioraspoloživost i metabolizam lorazepama ne mijenjaju u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, a mijenjaju se samo u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre, ovaj lijek je potrebno primjenjivati s oprezom jer može biti povećana osjetljivost u ovih skupina bolesnika.

Lorazepam spada u skupinu benzodiazepina umjereno dugog poluživota u plazmi. Kada se koristi kao lijek za nesanicu, posebno u većim dozama i pri kratkom trajanju sna, može izazvati mamurnost. Stoga je potrebno osigurati dovoljno dugo vrijeme za spavanje (7 do 8 sati).

Nadalje, bolesnicima je potrebno dati tačne upute za ponašanje u svakodnevnom životu uzimajući u obzir način života (npr. zanimanje).

Tokom primjene benzodiazepina zabilježene su povremeno paradoksalne reakcije (vidjeti poglavlje 4.8.). Ove reakcije mogu se očekivati u djece i starijih osoba. U slučaju pojave paradoksalnih reakcija potrebno je prekinuti primjenu lorazepama.

Kao i kod svih benzodiazepina, pri primjeni lorazepama može doći do pogoršanja jetrene encefalopatije. Stoga je lorazepam potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre i/ili encefalopatijom.

Primjena benzodiazepina, uključujući i lorazepam, može dovesti do respiratorne depresije s mogućim smrtnim ishodom.

Tokom primjene benzodiazepina zabilježene su teške anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije. Opisani su slučajevi angioedema jezika i grkljana nakon uzimanja prve ili višekratnih doza lorazepama. U nekih bolesnika zabilježeni su i dodatni simptomi kao što je dispneja, stezanje u grlu, mučnina i povraćanje. U nekim slučajevima bilo je potrebno i hitno liječenje. Angioedem jezika ili grkljana može izazvati opstrukciju dišnih putova sa smrtnim ishodom. U bolesnika koji su imali angioedem nakon primjene benzodiazepina lijek se ne smije ponovno primijeniti.

Rizik kod istodobne primjene opioda

Istodobna primjena lorazepama i opioda može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog ovih rizika, istodobno propisivanje opioda sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, kao što je lorazepam, mora biti ograničeno za bolesnike za koje zamjenske mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se lorazepam odluči propisati istodobno s opiodima, mora se primijeniti najniža učinkovita doza i trajanje liječenja mora biti što je kraće moguće (također vidjeti općenite preporuke o doziranju u dijelu 4.2.).

Bolesnike se mora pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Zbog toga se strogo preporuča obavijestiti bolesnike i njihove njegovatelje (gdje je primjenjivo) kako bi bili svjesni navedenih simptoma (vidjeti poglavlje 4.5.).

Stariji bolesnici

Lorazepam treba primjenjivati s oprezom u starijih osoba zbog rizika od sedacije i/ili mišićno-koštane slabosti koja može povećati rizik od padova s ozbiljnim posljedicama u ovoj populaciji. Starijim bolesnicima treba davati smanjenu dozu lijeka (vidjeti poglavlje 4.2. Doziranje).

Ovisnost

Lorazepam ima potencijal za razvoj ovisnosti, čak i kada se primjenjuje svakodnevno tokom samo nekoliko sedmica, može se razviti psihička i fizička ovisnost. Osim što se rizik povećava pri uzimanju većih doza i pri dužem trajanju liječenja, postoji rizik od razvoja ovisnosti i pri preporučenom doziranju. Rizik od nastanka ovisnosti povećava se s primjenom većih doza kao i pri dužoj primjeni, a također je veći u bolesnika koji su skloni zloupotrebi lijekova (narkomani), u alkoholičara te u bolesnika s teškim poremećajima osobnosti. Stoga je benzodiazepine potrebno

propisati samo u kratkim vremenskim razdobljima (npr. 2 do 4 sedmice). Liječenje se može nastaviti samo u slučaju potrebe nakon pažljive procjene terapijske koristi u odnosu na rizik razvoja ovisnosti. Dugotrajna primjena lorazepamom se ne preporučuje (vidjeti poglavlje 4.8.).

LORSILAN tablete sadrže laktozu i ne treba ih primjenjivati u bolesnika s rijetkim nasljednim poteškoćama nepodnošenja galaktoze, nedostatka laktaze ili loše apsorpcije glukoze-galaktoze.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Benzodiazepini, uključujući i lorazepam, povećavaju depresivni efekat na CNS kad se primjenjuju istovremeno s drugim lijekovima koji imaju depresivni efekat na CNS (kao što su barbiturati, antipsihotici, sedativi/hipnotici, anksiolitici, antidepresivi, opijatni analgetici, antihistaminici sa sedacijskim djelovanjem, antikonvulzivi, beta blokatori i anestetici) i alkoholom.

Efekat miorelaksansa i anagletika može biti pojačan pri istovremenoj primjeni s lorazepamom.

Zabilježeni su i izolirani slučajevi izražene sedacije, obilne salivacije i ataksije pri istovremenoj primjeni lorazepamom i klorzapinom.

Istovremena primjena lorazepamom i valproata može rezultirati povećanjem koncentracije u plazmi i smanjenjem klirensa lorazepamom te se preporučuje smanjenje doze lorazepamom do 50%.

Istovremena primjena lorazepamom i probenecida može uzrokovati brže ili produženo djelovanje lorazepamom zbog produženja poluvremena izlučivanja i smanjenja ukupnog klirensa. Stoga dozu lorazepamom treba smanjiti za približno 50%.

Primjena teofilina ili aminofilina može smanjiti sedacijski efekat benzodiazepina, uključujući lorazepamom.

Budući da se način i opseg interakcija u bolesnika koji su na kontinuiranoj terapiji drugim lijekovima ne može sa sigurnošću predvidjeti, potreban je poseban oprez pri istovremenoj primjeni s lorazepamom, posebno na početku liječenja.

Opioidi

Istodobna primjena opioida sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, kao što je lijek LORSILAN, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresijskog učinka na CNS. Doza i trajanje istodobne primjene mora biti ograničena (vidjeti poglavlje 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Benzodiazepini se ne smiju primjenjivati u trudnoći. Ukoliko se primjenjuju u trudnoći, benzodiazepini mogu uzrokovati oštećenje ploda. Ispitivanja ukazuju da primjena benzodiazepina tokom prvog tromjesečja povećava rizik od kongenitalnih malformacija. Postoje izvještaji o slučajevima malformacija i mentalne retardacije djece zbog prenatalne izloženosti predoziranju i trovanju.

U slučaju da je lijek propisan ženi u fertilnoj dobi, potrebno je upozoriti da se javi svom ljekaru ukoliko zatrudni ili sumnja da je zatrudnjela tokom uzimanja lijeka.

U novorođenčadi majki koje su u kasnom razdoblju trudnoće kontinuirano uzimale benzodiazepine, zabilježeni su simptomi ustezanja u postnatalnom razdoblju.

U novorođenčadi majki koje su u kasnom razdoblju trudnoće ili tokom poroda uzimale benzodiazepine zabilježeni su sljedeći simptomi: hipoaktivnost, hipotonija, hipotermija, respiratorna depresija, apneja, problemi s hranjenjem i smanjeni metabolički odgovor na hladnoću.

Vidjeti poglavlja 5.2. i 5.3.

Dojenje

Lorazepam se, iako u farmakološki zanemarivim količinama, izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se lorazepam ne smije primjenjivati u dojilja, osim ako očekivana korist za majku nadilazi mogući rizik za dijete. (Vidjeti poglavlja 5.2. i 5.3.) U djece majki koje doje, a uzimale su benzodiazepine, javila se sedacija i nesposobnost sisanja. Djecu majki koje doje, a uzimale su benzodiazepine, treba pažljivo pratiti u smislu znakova farmakološkog djelovanja benzodiazepina kao što su sedacija i razdražljivost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

▲ Trigonik, lijek sa snažnim utjecajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Lorazepam može značajno smanjiti mogućnost aktivnog sudjelovanja u prometu i radu sa mašinama čak i kada se primjenjuje u preporučenoj dozi, što se naročito odnosi na primjenu u kombinaciji s alkoholom.

Stoga je potrebno izbjegavati upravljanje vozilima i mašinama te druge opasne aktivnosti sve dok se ne utvrdi uticaj lorazepama na bolesnika. Ljekar utvrđuje sposobnost uzimajući u obzir individualni odgovor i dozu lijeka.

4.8. Nuspojave

Nuspojave, ukoliko se jave, obično se uočavaju na početku terapije lorazepamom, kod primjene visokih doza te u bolesnika spomenutih u poglavljima 4.3. i 4.4. i imaju tendenciju nestajanja kod kontinuirane primjene ili nakon smanjenja doze.

Nuspojave su navedene po organskim sistemima i učestalosti. Učestalost je definisana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: mišićna slabost, astenija.

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, angioedem, sindrom nepravilnog izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH), hiponatrijemija, hipotermija.

Krvožilni poremećaji

Nepoznato: hipotenzija, blago sniženje krvnog pritiska.

Poremećaji probavnog sistema

Manje često: mučnina.

Nepoznato: zatvor, povećanje bilirubina, žutica, povećanje jetrenih transaminaza, povećanje alkalne fosfataze.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznato: trombocitopenija, agranulocitoza, pancitopenija.

Poremećaji nervnog sistema

Efekti benzodiazepina na depresiju CNS-a ovisni su o dozi te se kod većih doza javljaju teži simptomi.

Vrlo često: pospanost, umor, omamljenost.

Često: ataksija, konfuzija, depresija, pojava simptoma maskirane depresije, omaglica.

Manje često: promjene libida, impotencija, smanjenje orgazma.

Nepoznato: produženo vrijeme reakcije, ekstrapiramidni simptomi, tremor, vrtoglavica, poremećaji vida (dvoslike i zamagljen vid), poremećaji govora (dizartrija, nerazumljiv govor), konvulzije/epileptički napadaji, glavobolja, amnezija, disinhibicija, euforija, koma, suicidalne ideje/pokušaj samoubojstva, poremećaj pažnje/koncentracije, poremećaj ravnoteže, paradoksalne reakcije koje uključuju anksioznost, agitaciju, uzbuđenost, agresivno ponašanje (neprijateljsko ponašanje, agresivnost, bijes), poremećaj spavanja/ nesanicu, seksualno uzbuđenje, halucinacije. Pri pojavi ovih simptoma primjenu lorazepama potrebno je prekinuti.

Poremećaji dišnog sistema

Nepoznato: respiratorna depresija, apneja, pogoršanje apneje u snu (opseg respiratorne depresije ovisan je o dozi benzodiazepina - stepen respiratorne depresije raste s porastom primijenjene doze), pogoršanje simptoma opstruktivne bolesti dišnih puteva.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: kožne alergijske reakcije, alopecija.

Ovisnost

Nakon prestanka liječenja, posebno kod naglog prekida, mogu se pojaviti simptomi ustezanja (npr. poremećaj spavanja, intenzivni snovi) već nakon nekoliko dana i primjene doze od 2,5 mg lorazepama. Mogu se pojaviti „rebound“ simptomi kao što su anksioznost, napetost, nemir i unutarnji nemir u pojačanom obliku. Ostali simptomi nakon prekida primjene benzodiazepina uključuju glavobolju, depresiju, konfuziju, razdražljivost, pojačano znojenje, disforiju, vrtoglavicu, derealizaciju, poremećaj ponašanja, hiperakuziju, ukočenost/trnce u udovima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički kontakt, promjene percepcije, nevoljne pokrete, mučninu, povraćanje, proljev, gubitak teka, halucinacije/ delirij, konvulzije, tremor, grčeve u trbuhu, mijalgije, agitaciju, palpitacije, tahikardiju, napade panike, vertigo, hiperrefleksiju, kratkotrajni gubitak pamćenja i hipotermiju. Pri hroničnoj primjeni lorazepama u bolesnika s postojećom epilepsijom ili u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji snižavaju prag konvulzija (npr. antidepresivi), nagli prekid terapije lorazepama može uzrokovati konvulzije. Rizik nastanka simptoma ustezanja povećava se s trajanjem liječenja i doze. Ove pojave mogu se izbjeći postupnim snižavanjem doze lorazepama.

Postoje dokazi da se tolerancija razvija na sedativne efekte lorazepama.

Rizik od zloupotrebe lorazepama postoji posebno u bolesnika s anamnezom zloupotrebe droge i/ili alkohola.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMS. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Pri liječenju predoziranja treba imati na umu činjenicu da je predoziranje često posljedica uzimanja više vrsta lijekova sa samoubilačkom namjerom. Prema postmarketinškom iskustvu, predoziranje lorazepamom je najčešće zabilježeno u kombinaciji s alkoholom i/ili nekim drugim lijekom.

Simptomi

Predoziranje benzodiazepinima se obično manifestira određenim stepenom depresije centralnog nervnog sistema u rasponu od pospanosti do kome. U blagim slučajevima predoziranja javlja se pospanost, mentalna konfuzija, letargija, ataksija, dizatrija, paradoksalne reakcije, hipotonija i hipotenzija. U težim slučajevima, simptomi mogu uključivati centralnu respiratornu i cirkulatornu depresiju, nesvjesticu, a izuzetno rijetko je moguć i smrtni ishod. U kasnijoj fazi intoksikacije primijećen je teški nemir.

Liječenje predoziranja

Preporučuju se opšte i simptomatske mjere liječenja. Potrebno je pratiti vitalne znakove. Indukcija povraćanja se ne preporučuje, ako postoji rizik od aspiracije. Ispiranje želuca može biti indicirano ako se izvodi neposredno nakon ingestije ili u bolesnika sa simptomima. Primjena aktivnog ugljena može ograničiti apsorpciju lijeka. U slučaju respiratornog zatajenja, primjenjuje se asistirana respiracija. Kod hipotenzije je potrebno primijeniti zamjenu plazme.

Benzodiazepinski antagonist flumazenil može se koristiti kao dodatna terapija za liječenje hospitaliziranih bolesnika u slučajevima predoziranja. Treba imati na umu da primjena flumazenila može izazvati konvulzije, osobito u bolesnika koji dugotrajno koriste benzodiazepine ili u kojih postoji predoziranje cikličkim antidepresivima.

Lorazepam se slabo izlučuje dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: derivat benzodiazepina iz skupine anksiolitika.

ATC oznaka: N05BA06

Lorazepam pripada skupini benzodiazepina s anksiolitičkim, sedacijskim, hipnotičkim i miorelaksirajućim djelovanjem. Lorazepam ima miorelaksirajući i antikonvulzivni efekat. Lorazepam ima veliki afinitet vezanja za specifične receptore u centralnom nervnom sistemu. Ovi benzodiazepinski receptori su u vezi s inhibitorskim receptorima neurotransmitera gama-aminomaslačne kiseline (GABA). Nakon vezanja za benzodiazepinske receptore lorazepam pospješuje inhibitorni efekat GABA.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lorazepam se nakon oralne primjene brzo i gotovo kompletno apsorbuje iz probavnog sistema. Pri dozi od 2 mg lorazepama poluvrijeme apsorpcije iznosi između 10,8 i 40,4 minute.

Nakon primjene 2 do 4 mg lorazepama nakon 1 do 2,5 sati prosječna vrijednost C_{max} iznosi 16,9 do 27,6 ng/ml, and 51,3 and 58 ng/ml.

Nakon oralne primjene 2 mg lorazepama bioraspoloživost u odnosu na intravensku primjenu iznosi 94,1%.

Distribucija

Volumen distribucije je 1,3 L/kg. Step en vezanja lorazepama na proteine plazme, koji se prvenstveno veže na albumin, je 80,4 - 93,2%, što su nešto veće vrijednosti od vrijednosti za glavni metabolit lorazepam glukuronid (65-70%).

Koncentracije lorazepama i konjugata pronađene u likvoru su znatno niže nego u plazmi (prosječno manje od 5 % nego koncentracije u plazmi).

Lorazepam i lorazepam glukuronid prelaze placentarnu barijeru i ulaze u fetalnu cirkulaciju i amnionsku tekućinu.

Lorazepam i lorazepam glukuronid izlučuju se u majčino mlijeko u malim količinama. Maksimalna koncentracija u serumu iznosi otprilike 13% za lorazepam i otprilike 20% za flukuronid.

Biotransformacija

Lorazepam se opsežno metabolizira u farmakološki neaktivni glukuronid. Nema važnijih aktivnih

metabolita.

Eliminacija

Podaci više studija upućuju na podatak da je poluvrijeme eliminacije lorazepama otprilike 12 do 16 sati. Poluvrijeme eliminacije glukuronida je 12,9 do 16,2 sata.

Pri primjeni 3 mg/dan postiže se minimalna koncentracija u prosjeku 25,3 ng/ml, ali primijećene su vrlo velike individualne razlike (17,1 do 43,8 ng/ml). U usporedbi s poluvremenom eliminacije mjerenog nakon jednokratnog davanja mjereno tokom „wash-out“ faze (14,9 sati u odnosu na 14,2 sata) pokazuje da lorazepam ne inhibira niti inducira degradaciju. Akumulacijski omjer (vrijednost AUC 8. dan/AUC vrijednost 1. dan) iznosi 1,88.

Nakon primjene 2 mg ¹⁴C-lorazepama, 87,8% radioaktivnosti u mokraći i 6,6% u izmetu pronađeni su tokom 130 sati nakon doziranja. Manje od 0,5% doze lorazepama izlučuje se u urinu nepromijenjeno. Glavni metabolit u urinu nakon 120 sati je glukuronid (74,5% doze).

U prvim danima života, poluvrijeme eliminacije u novorođenčadi može biti 2 do 4 puta veće od poluvremena eliminacije u majke. Osim tih prvih dana života, završno poluvrijeme eliminacije ne pokazuje značajnu ovisnost o dobi.

Oštećenje funkcije bubrega

U slučaju bubrežne insuficijencije, apsorpcija, klirens i eliminacija lorazepama je praktički nepromijenjena, dok je eliminacija farmakodinamički neaktivnog glukuronida znatno usporena. S povećanjem oštećenja funkcije bubrega i nakupljanjem glukuronida, eliminacija je povećana putem žuči.

Hemodijaliza nije utjecala na farmakokinetiku nekonjugiranog lorazepama, dok se inaktivan glukuronid uklonio iz plazme u značajnoj količini.

Oštećenje funkcije jetre

Klirens lorazepama ne mijenja se značajno u slučaju bolesti jetre (hepatitis, ciroza). Teška oštećenja funkcije jetre mogu dovesti do produžavanja završnog poluvremena eliminacije

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Ispitivanja akutne toksičnosti u životinja pri oralnoj primjeni nisu pokazala posebnu osjetljivost (za ljude vidjeti poglavlje 4.9.).

Subhronična i hronična toksičnost

Ispitivanja hronične toksičnosti lorazepama provedena su na štakorima (80 sedmica) i psima (12 mjeseci) s oralnom primjenom. Patohistološka, oftalmološka i hematološka ispitivanja i testovi funkcije organa pri visokim dozama pokazali su gotovo nikakve ili neznatne, biološki nevažne promjene.

Mutageni i kancerogeni potencijal

Mutagenost lorazepama testirana je u ograničenoj mjeri. Prethodni testovi bili su negativni. U ispitivanjima na štakorima i miševima nakon oralne primjene lorazepama, nisu pronađeni pokazatelji kancerogenog potencijala.

Reproduktivna toksičnost

Efekat lorazepama na embrio-fetalni razvoj kao i na reprodukciju ispitan je na kunićima, štakorima i miševima. U studijama nema naznaka teratogenog efekta niti reproduktivnih poremećaja.

Rezultati eksperimentalnih studija ukazuju na poremećaje u ponašanju potomaka ženskih životinja koje su bile izložene dugotrajnom efekta benzodiazepina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

LORSILAN 1 mg tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
kalijev polakrilin
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

LORSILAN 2,5 mg tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
kalijev polakrilin
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
boja quinoline yellow (E104)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

LORSILAN 1 mg tablete: 2 godine.
LORSILAN 2,5 mg tablete: 3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

LORSILAN 1 mg tablete: 30 (3x10) tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru.
LORSILAN 2,5 mg tablete: 20 (2x10) tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

BELUPO Ijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica, Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka:

BELUPO Ijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica, Hrvatska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:

Farmavita d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Lorsilan 30 x 1 mg: 04-07.3-2-6018/21 od 24.02.2022
Lorsilan 20 x 2,5 mg: 04-07.3-2-6019/21 od 24.02.2022

9. **DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**
20. Novembar 2024.