

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

LORSILAN 1 mg tablete
LORSILAN 2,5 mg tablete

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.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka LORSILAN 1 mg tableta sadrži 66,25 mg laktoza hidrata.
Svaka LORSILAN 2,5 mg tableta sadrži 108,21 mg laktoza hidrata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

LORSILAN 1 mg tablete su bijele, okrugle tablete s kosim rubovima, promjera 6,0 mm.

LORSILAN 2,5 mg tablete su žute, okrugle tablete s kosim rubovima i logom Belupo na jednoj strani, promjera 8,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lorazepam je namijenjen za kratkotrajno simptomatsko liječenje anksioznih poremećaja uključujući anksioznost povezanu s psihosomatskim, organskim i psihičkim bolestima, simptomatsko liječenje napetosti i nemira te za kratkotrajno liječenje nesanicice povezane s tjeskobom. Lorazepam se također primjenjuje i kao premedikacija prije dijagnostičkog postupka i operativnog zahvata u stomatologiji i općoj kirurgiji.

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 smjeli liječiti sedativima. Primjena lorazepama kao lijeka za spavanje opravdana je samo kako bi se postigao učinak benzodiazepina primijenjenih tijekom 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 učinkovite doze, kroz što kraće vremensko razdoblje.

Liječenje anksioznosti, napetosti, nemira i nesanice povezane s anksioznošću

Preporučena doza je 0,5*mg 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 operativnog zahvata

1 mg do 2,5 mg lorazepama večer prije i/ili 2 mg do 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

U djece doza mora biti odgovarajuće smanjena. Pojedinačna doza od 0,5*mg do 1 mg, odnosno 0,05 mg/kg tjelesne mase ne smije se prekoračiti.

Stariji ili oslabljeni bolesnici

U starijih ili oslabljenih bolesnika dozu je potrebno smanjiti na 50% uobičajene dnevne doze za odrasle. Početna doza se mora prilagoditi po potrebi i individualnoj podnošljivosti (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom doziranje je potrebno pažljivo prilagoditi ovisno o odgovoru bolesnika na terapiju. U takvih bolesnika mogu biti djelotvorne i manje doze.

*Doza od 0,5 mg ne može se postići LORSILAN tabletama.

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 učinak lijeka, ovisno o duljini spavanja, postiže sljedećeg jutra.

U liječenju akutnih stanja, duljina primjene lorazepama treba biti što kraća.

U liječenju kroničnih bolesti duljina primjene ovisi o kliničkom stanju bolesnika. Nakon dva tjedna primjene, liječnik mora postupno smanjivati dozu, do trenutka kada je potrebno utvrditi daljnju potrebu za primjenom lijeka.

Dugotrajna primjena (dulja od tjedan dana) i nagli prekid liječenja, mogu dovesti do povratka nesanice, anksioznosti, napetosti, unutarnjeg nemira i nervoze u jačem obliku. Stoga se liječenje ne smije prekinuti naglo, već uz postupno smanjivanje doze.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, uključujući benzodiazepine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- mijastenija gravis
- spinocerebelarna ataksija
- akutna intoksikacija alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava (npr. lijekovima za spavanje, analgeticima, neurolepticima, antidepresivima i litijem)
- u bolesnika s poremećajima dišnog sustava (npr. kronična 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
- trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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 antidepressivima.

U početku liječenja lorazepamom liječnik mora pratiti reakcije bolesnika na lijek kako bi se što prije utvrdilo eventualno predoziranje, osobito u djece, starijih osoba i osoba lošeg općeg stanja. Ove skupine bolesnika osjetljivije su na učinak lorazepama, stoga ih se mora češće nadzirati tijekom 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 potrebno je primjenjivati s oprezom jer može biti povećana osjetljivost u ovih skupina bolesnika.

Lorazepam spada u skupinu benzodiazepina umjereno dugog poluvremena života u plazmi. Kada se koristi kao lijek za nesanicu, osobito u većim dozama i kod bolesnika s kratkim trajanjem sna, može izazvati mamurnost. Stoga je potrebno osigurati dovoljno dugo vrijeme za spavanje (7 do 8 sati).

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

Tijekom primjene benzodiazepina zabilježene su povremeno paradoksalne reakcije (vidjeti dio 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 portalne 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.

Tijekom 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 opioida

Istodobna primjena lorazepama i opioida može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika istodobno propisivanje opioida sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, uključujući lorazepam, mora biti ograničeno na bolesnike za koje zamjenske mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju lorazepama istodobno s opioidima, 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 treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Zbog toga se strogo preporuča o tome obavijestiti bolesnike i njihove njegovatelje (gdje je primjenjivo) kako bi bili svjesni navedenih simptoma (vidjeti dio 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 dio 4.2. Doziranje).

Ovisnost

Lorazepam ima potencijal za razvoj ovisnosti, čak i kada se primjenjuje svakodnevno tijekom samo nekoliko tjedana, može se razviti psihička i fizička ovisnost. Osim što se rizik povećava pri uzimanju većih doza i pri duljem trajanju liječenja, postoji rizik od razvoja ovisnosti i pri preporučenom doziranju. Rizik od nastanka ovisnosti povećava se s primjenom većih doza kao i pri duljoj primjeni, a također je veći u bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova, u alkoholičara te u bolesnika s teškim poremećajima osobnosti. Stoga je benzodiazepine potrebno propisati samo za kratka vremenska razdoblja (npr. 2 do 4 tjedna). Liječenje se može nastaviti samo u slučaju potrebe nakon pažljive procjene terapijske koristi u odnosu na rizik razvoja ovisnosti. Dugotrajna primjena lorazepama se ne preporučuje (vidjeti dio 4.8.).

LORSILAN tablete sadrže laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Učinak miorelaksansa i anagletika može biti pojačan pri istodobnoj primjeni s lorazepamom.

Istodobna primjena lorazepama i klopazina može uzrokovati izraženu sedaciju, obilnu salivaciju i poremećaj koordinacije.

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

Istodobna primjena lorazepama i probenecida može uzrokovati brže ili produljeno djelovanje lorazepama zbog produljenja poluvremena izlučivanja i smanjenja ukupnog klirensa. Stoga dozu lorazepama treba smanjiti za približno 50%.

Primjena teofilina ili aminofilina može smanjiti sedacijski učinak benzodiazepina, uključujući lorazepam.

Budući da se način i opseg interakcija u pojedinim bolesnika koji su na kontinuiranoj terapiji drugim lijekovima ne može sa sigurnošću predvidjeti, potreban je poseban oprez pri istodobnoj 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 depresivnog učinka na SŽS. Doza i trajanje istodobne primjene moraju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Benzodiazepini se ne smiju primjenjivati u trudnoći s obzirom da nema dovoljno podataka o njihovoj primjeni u trudnica.

U slučaju da je lijek propisan ženi u fertilnoj dobi, potrebno je upozoriti da se odmah javi svom liječniku ukoliko zatrudni ili sumnja da je zatrudnjela tijekom uzimanja lijeka kako bi se što prije donijela odluka o prekidu liječenja.

Ispitivanja ukazuju da primjena benzodiazepina tijekom prvog tromjesečja povećava rizik od kongenitalnih malformacija. Postoje izvješća o slučajevima malformacija i mentalnih retardacija djece zbog prenatalne izloženosti predoziranju i trovanju.

U novorođenčadi majki koje su u kasnom razdoblju trudnoće kontinuirano uzimale benzodiazepine tijekom nekoliko tjedana ili dulje prije poroda, zabilježeni su simptomi ustezanja u postnatalnom razdoblju. Simptomi poput smanjene aktivnosti, smanjenog tonusa mišića (hipotonija ili tzv. „sindrom mlohavog novorođenčeta“), hipotermije, respiratorne depresije, apneje, problema s hranjenjem i smanjeni metabolički odgovor na hladnoću, prijavljeni su u novorođenčadi majki koje su u kasnom razdoblju trudnoće ili tijekom poroda uzimale benzodiazepine.

Vidjeti dijelove 5.2. i 5.3.

Dojenje

Lorazepam se izlučuje u majčino mlijeko, stoga se ne smije primjenjivati u dojilja, osim ako očekivana korist za majku nadilazi mogući rizik za dijete (vidjeti dio 5.2.). 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 zbog znakova farmakološkog djelovanja benzodiazepina kao što su sedacija i razdražljivost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lorazepam može značajno smanjiti mogućnost aktivnog sudjelovanja u prometu i radu sa strojevima 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 strojevima te druge opasne aktivnosti sve dok se ne utvrdi utjecaj lorazepam na bolesnika. Liječnik utvrđuje sposobnost bolesnika uzimajući u obzir individualni odgovor i dozu lijeka.

4.8. Nuspojave

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

Nuspojave su navedene po organskim sustavima i učestalosti. Učestalost je definirana 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).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: trombocitopenija, agranulocitoza, pancitopenija.

Srčani poremećaji

Nepoznato: hipotenzija, blago sniženje krvnog tlaka.

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: mučnina.

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: mišićna slabost, astenija.

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

Poremećaji živčanog sustava

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

Vrlo često: sedacija, umor, utrnulost/omamljenost.

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

Manje često: promjene libida, impotencija, smanjenje orgazma.

Nepoznato: produljeno vrijeme reakcije, ekstrapiramidni simptomi, tremor, vrtoglavica, poremećaji vida (dvoslike i zamagljen vid), poremećaji govora (disartrijski, 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/nesanica, seksualno uzbuđenje, halucinacije. Pri pojavi ovih simptoma primjenu lorazepamoma potrebno je prekinuti.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Nepoznato: respiratorna depresija (opseg respiratorne depresije ovisan je o dozi benzodiazepina - stupanj respiratorne depresije raste s porastom primijenjene doze), apneja, pogoršanje apneje u snu, 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 lorazepamoma. 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, omaglicu, derealizaciju, poremećaj ponašanja, hiperakuziju, ukočenost/trnce u udovima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički kontakt, promjene percepcije, nevoljne pokrete, mučninu, povraćanje, proljev, gubitak apetita, halucinacije/delirij, konvulzije/napadaji, tremor, grčeve u trbuhu, mijalgije, agitaciju, palpitacije, tahikardiju, napade panike, vertigo, hiperrefleksiju, kratkotrajni gubitak pamćenja i hipertermiju. Pri kroničnoj primjeni lorazepamoma u bolesnika s postojećom epilepsijom ili u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji snižavaju prag konvulzija (npr. antidepresivi), nagli prekid terapije lorazepamoma može uzrokovati konvulzije/napadaje. Rizik od nastanka simptoma ustezanja povećava se s trajanjem liječenja i doze. Ove pojave mogu se izbjeći postupnim snižavanjem doze lorazepamoma.

Postoje dokazi da se tolerancija razvija na sedativne učinke lorazepamoma.

Rizik od zlouporabe lorazepamoma postoji osobito u bolesnika s anamnezom zlouporabe droge i/ili alkohola.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

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

Simptomi predoziranja

Predoziranje benzodiazepinima obično se manifestira određenim stupnjem depresije središnjeg živčanog sustava u rasponu od pospanosti do kome. U blagim slučajevima predoziranja javlja se pospanost, mentalna konfuzija, letargija, ataksija, dizatrija, paradoksalne reakcije, hipotonija i hipotenzija. U slučajevima teškog predoziranja, simptomi mogu uključivati centralnu respiratornu i cirkulatornu depresiju, nesvjesticu i smrt (intenzivna njega!). U kasnijoj fazi intoksikacije primijećen je teški nemir.

Liječenje predoziranja

Preporučuju se opće 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 također ograničiti apsorpciju lijeka. U slučaju respiratornog zatajenja, primjenjuje se asistirana respiracija. Kod hipotenzije može se primijeniti zamjena plazme.

Specifični benzodiazepinski antagonist, flumazenil, antidot je koji se može koristiti kao dodatna terapija za liječenje hospitaliziranih bolesnika u teškim 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: psiholeptici, derivati benzodiazepina, ATK oznaka: N05BA06

Lorazepam pripada skupini benzodiazepina s anksiolitičkim, sedacijskim, hipnotičkim i miorelaksirajućim djelovanjem. Lorazepam ima miorelaksirajući i antikonvulzivni učinak. Lorazepam ima veliki afinitet vezanja za specifične receptore u središnjem živčanom sustavu. Ovi benzodiazepinski receptori su u vezi s inhibitorским receptorima neurotransmitera gama-aminomaslačne kiseline (GABA). Nakon vezanja za benzodiazepinske receptore lorazepam pospješuje inhibitorni učinak GABA-e.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Nakon primjene 2 mg do 4 mg lorazepama nakon 1 do 2,5 sata prosječna vrijednost C_{max} iznosi 16,9 do 27,6 ng/ml, odnosno 51,3 do 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. Stupanj 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 izmjerena u serumu iznosi otprilike 13% za lorazepam i otprilike 20% za glukuronid.

Biotransformacija

Lorazepam se gotovo potpuno metabolizira u glavni metabolit, glukuronid, koji je farmakološki gotovo neaktivan prema rezultatima ispitivanja na životinjama. Nakon intramuskularne injekcije od 4 mg lorazepama, koncentracija glukuronida koja se formira s poluvremenom eliminacije od otprilike 3,8 sati, može se izmjeriti već nakon nekoliko minuta. Vršne razine ovog metabolita postižu se 4 sata nakon primjene i zadržavaju oko 8 sati.

Eliminacija

Podaci iz više studija upućuju na to da je poluvrijeme eliminacije lorazepama otprilike 12 do 15 sati. Poluvrijeme eliminacije glukuronida je 12,9 do 16,2 sata. Pri primjeni 3 mg/dan lorazepama stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 2 do 3 dana. Minimalna koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bila je u prosjeku 25,3 ng/ml, ali primijećene su vrlo velike individualne razlike (17,1 do 43,8 ng/ml). Usporedba poluvremena eliminacije mjenjenog nakon jednokratnog davanja i mjenjenog tijekom „wash-out“ faze (14,9 sati naspram 14,2 sata) pokazuje da lorazepam ne inhibira niti inducira degradaciju. Akumulacijski omjer (vrijednost AUC-a na 8. dan/AUC vrijednost na 1. dan) iznosi 1,88.

Nakon primjene 2 mg ¹⁴C-lorazepama, 87,8% radioaktivnosti u urinu i 6,6% u fecesu pronađeni su tijekom 120 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 produljenja završnog poluvremena eliminacije.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

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

Subkronična i kronična toksičnost

Ispitivanja kronične toksičnosti lorazepama provedena su na štakorima (80 tjedana) 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

Učinak lorazepama na embriofetalni razvoj kao i na reprodukciju ispitan je na kunićima, štakorima i miševima. U studijama nema naznaka teratogenog učinka niti reproduktivnih poremećaja.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

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 valjanosti

LORSILAN 1 mg tablete: 2 godine.
LORSILAN 2,5 mg: 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 (1x30) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.
LORSILAN 2,5 mg tablete: 20 (1x20) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LORSILAN 1 mg tablete: HR-H-751727694
LORSILAN 2,5 mg tablete: HR-H-106590791

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. srpnja 1993.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. lipnja 2020.