

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lorsilan 1 mg tablete
Lorsilan 2,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena Lorsilan 1 mg tableta vsebuje 1 mg lorazepama.
Ena Lorsilan 2,5 mg tableta vsebuje 2,5 mg lorazepama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena Lorsilan 1 mg tableta vsebuje 66 mg laktoze monohidrata.
Ena Lorsilan 2,5 mg tableta vsebuje 107,803 mg laktoze monohidrata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Lorsilan 1 mg tableta: Bela tableta s prirezanimi robovi.

Lorsilan 2,5 mg tablete: Rumena tableta s prirezanimi robovi, z logom Belupo na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lorsilan uporabljamo za:

- kratkotrajno zdravljenje hudih anksioznih stanj, vključno z anksioznostjo povezano z psihosomatsko, organsko in duševno boleznijo
- kratkotrajno zdravljenje nespečnosti, ki je povezana z anksioznostjo.
- pomiritev pred diagnostičnimi ali operativnimi posegi v zobozdravstvu in splošni kirurgiji

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje in trajanje zdravljenja je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej. Zdravljenje naj bo čim krajše in se naj začne z najmanjšim možnim odmerkom. Tveganje za povrnitev simptomov je večje po nenadni prekinitvi jemanja zdravila, zato je treba jemanje zdravila prekiniti postopoma (glejte poglavje 4.4). Na splošno naj zdravljenje traja od nekaj dni do štiri tedne, vključno z obdobjem zmanjševanja odmerka zdravila. Čas jemanja ne smemo podaljšati brez ponovnega ovrednotenja potrebe po nadaljevanju zdravljenja s tem zdravilom in ocene stanja bolnika.

Odrasli

Zmerna do huda anksioznost: običajni odmerek je 1 - 6 mg na dan razdeljeno na 2 do 3 odmerke, največji odmerek je treba vzeti zvečer. Največji dnevni odmerek je 10 mg.

Nespečnost povezana z anksioznostjo: 1 – 4 mg zvečer pred spanjem.

Predoperativna priprava: 2 – 3 mg večer pred posegom ali 2 – 4 mg eno do dve uri pred posegom.

Starejši ljudje

Običajno zadostujejo polovični ali nižji kot običajni odmerki za odrasle. Začetni odmerek je treba prilagoditi tako, kot to dovoljuje klinična slika (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Otroci in mladostniki

Varnost in učinkovitost zdravila Lorsilan pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Uporaba zdravila Lorsilan pri zdravljenju anksioznosti ali nespečnosti pri mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Bolniki z okvaro jeter ali ledvic

Pri teh bolnikih zadostujejo nižji odmerki (glejte poglavje 4.4). Uporaba lorazepamoma je kontraindicirana pri bolnikih s hujšo okvaro jeter.

Način uporabe

Zdravilo Lorsilan je za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, in druge benzodiazepine
- miastenija gravis
- sindrom apneje med spanjem
- huda respiratorna insuficienca
- huda jeterna isuficienca

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba benzodiazepinov vključno z lorazepamom lahko vodi do depresije dihanja, ki je lahko tudi smrtna.

Bolnike je treba opozoriti, da bo v času zdravljenja z zdravilom Lorsilan njihova sposobnost prenašanja alkohola in zdravil z zaviralnim učinkom na centralni živčni sistem zmanjšana. Zato se je treba jemanju teh substanc izogibati ali jih uživati v zmanjšani količini.

Anksioznost in nespečnost sta lahko simptoma tudi mnogih drugih bolezni. Upoštevati je treba možnost, da so težave povezane s primarno fizično ali psihično motnjo, za katero obstoja bolj specifično zdravljenje.

O zlorabi benzodiazepinov so poročali še posebej pri bolnikih z zlorabo drog in/ali alkohola v anamnezi.

Toleranca

Učinkovitost zdravila pri zdravljenju nespečnosti se lahko zmanjša pri neprekinjeni uporabi več tednov.

Dokazano je, da se razvije toleranca za sedativni učinek benzodiazepinov.

Odvisnost

Pri zdravljenju z benzodiazepini obstaja nevarnost fizične in psihične odvisnosti. Ta nevarnost se še poveča, če je odmerek večji in čas jemanja daljši. Nevarnost pojava odvisnosti je večja tudi pri bolnikih, ki so v preteklosti že bili odvisni od alkohola ali drugih snovi, ki povzročajo odvisnost, in pri bolnikih z

motnjami osebnosti. Uporabi zdravila pri osebah z alkoholizmom in zlorabo drog v anamnezi se je treba izogibati.

Če se razvije fizična odvisnost, se ob nenadni prekinitvi zdravljenja z lorazepamom lahko pojavijo odtegnitveni simptomi. Zato se priporoča postopno zmanjšanje odmerkov v daljšem časovnem obdobju.

Simptomi odtegnitve (npr. povratna nespečnost) se pojavijo že po enotedenskem jemanju priporočenih odmerkov.

Znaki odtegnitvenega sindroma: glavobol, bolečine v mišicah, anksioznost, napetost, depresija, nespečnost, nemir, omotica, navzea, diareja, izguba apetita, zmedenost, halucinacije/delirij, motnje percepcije, razdražljivost, disforija, krči/epileptični napadi, tremor, trebušni krči, mišični krči, agitacija, palpitacije, tahikardija, panični napadi, vrtoglavica, hiperrefleksija, tremor, kratkotrajna izguba spomina, hipertermija, potenje in povratni simptomi benzodiazepinov v močnejši obliki. Te znake lahko težje razlikujemo od osnovnih simptomov zaradi katerih je bilo zdravilo predpisano. V resnih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: derealizacija, depersonalizacija, preobčutljivost na določene frekvence zvoka, zvonjenje v ušesih, otrplost in mravljinčenje okončin, preobčutljivost za svetlobo in hrup, spremembe v zaznavanju dotika, nehoteni gibi, bruhanje, halucinacije in krči.

Obstaja tveganje za pojav epileptičnih krčev, ki se z večjo verjetnostjo pojavljajo pri bolnikih, ki so že imeli podobne težave, ali pri tistih, ki se zdravijo še z drugimi zdravili, ki znižujejo prag vzdraženosti živčnih celic (npr. antidepresivi).

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje naj traja čim krajši čas. Zdravljenje nespečnosti naj ne bi presegalo nekaj dni do 4 tedne, skupaj z uvajanjem in odvajanjem zdravila.

Bolnike je treba opozoriti, da bo zdravljenje trajalo kratek čas in da je treba zdravljenje z zdravilom Lorsilan vedno uvajati postopoma in ga tako tudi ukinjati. Prav tako jih je treba opozoriti na možnost povratnih pojavov in razvoja odvisnosti.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kratko delujoče benzodiazepine, lahko pride do povratnih pojavov že med dvema odmerkoma, zlasti pri večjih odmerkih. Če se zdravljenje spremeni in namesto dolgodelujočih benzodiazepinov predpiše kratkodelujoče, je treba bolnike opozoriti, da lahko ob tem pride do pojava odtegnitvenih simptomov.

Amnezija

Pri uporabi benzodiazepinov se lahko pojavijo prehodna anterogradna amnezija in motnje spominske funkcije. Ta učinek je najbolj izražen pri uporabi lorazepama za premedikacijo pri medicinskih posegih. Kadar se lorazepam uporablja za zdravljenje nespečnosti zaradi anksioznosti, mora imeti bolnik zagotovljeno možnost nepretrganega spanca, dovolj za nastop zdravilnega učinka (npr. 7 do 8 ur).

Psihiatrične in paradokсне reakcije

Občasno so poročali o paradoksnih reakcijah. Pojavijo se lahko vznemirjenost, razdražljivost, agresivnost, bes, nočne more, psihotični simptomi (halucinacije, blodnje) in motnje vedenja (glejte poglavje 4.8). V tem primeru je treba zdravljenje takoj prekiniti. Najpogosteje se pojavijo pri otrocih in starejših ljudeh.

Posebne skupine bolnikov

Lorazepam ni priporočljivo uporabljati za primarno zdravljenje psihoz ali depresivnih motenj, kot samostojno zdravilo, za zdravljenje bolnikov z depresijo ali bolnikov z anksioznostjo, povezano z depresijo, saj lahko sprožijo samomorilne misli in dejanja. Tem bolnikom ne smemo predpisovati visokih odmerkov lorazepama. Benzodiazepinov ne smemo uporabljati brez ustrezne antidepresivne terapije.

Med uporabo benzodiazepinov se obstoječa depresija lahko poslabša.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z akutnim glavkomom z ozkim zakotjem.

Pri bolnikih z oslavljenim delovanjem jeter ali ledvic je treba stalno spremljati delovanje jeter ali ledvic. Odmerek je treba prilagoditi glede na bolnikov odziv na zdravljenje. Običajno so učinkoviti manjši odmerki. Isto velja za starejše ali izčrpane bolnike in tiste s kronično respiratorno insuficienco.

Benzodiazepini so kontraindicirani pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, ker lahko sprožijo nastanek encefalopatije.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali benzodiazepine, je prišlo do krvnih diskrazij in povišanja vrednosti jetrnih encimov. Kadar je klinično potrebna dolgotrajnejša uporaba benzodiazepinov, so potrebne občasne kontrole krvnih in jetrnih testov.

Redko lahko benzodiazepini povzročijo hipotenzijo, zato je potrebna posebna previdnost pri bolnikih, kjer lahko zaradi padca krvnega tlaka pride do kardiovaskularnih ali cerebrovaskularnih zapletov. To je zlasti pomembno pri starejših ljudeh.

Starejši bolniki

Lorazepam je treba pri starejših uporabljati previdno, saj obstaja tveganje za sedacijo in/ali mišičnoskeletno oslabeledost, ki lahko povečata tveganje za padce, ki imajo pri tej populaciji resne posledice. Starejšim bolnikom je treba dajati zmanjšan odmerek (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje).

Jemanje zdravila Lorsilan pri otrocih in mladostnikih do 18 let se ne priporoča (glejte poglavje 4.2).

Tveganje pri sočasni uporabi opioidov:

Sočasna uporaba zdravila Lorsilan in opioidov lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je sočasno predpisovanje sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali benzodiazepinom sorodna zdravila, kot je zdravilo Lorsilan z opioidi, namenjeno bolnikom pri katerih alternativno zdravljenje ni mogoče.

Če se odločite, da predpišete uporabo zdravila Lorsilan hkrati z opioidi, je treba uporabiti najnižji učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše (glejte tudi splošno priporočilo za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba pozorno spremljati glede znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je, da se bolniki in njihovi skrbniki (kjer je primerno) seznanijo o teh simptomih (glejte poglavje 4.5).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Lorsilan

Zdravilo Lorsilan vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uživanje alkohola in zdravil z zaviralnim učinkom na centralni živčni sistem v času zdravljenja z zdravilom Lorsilan ni priporočljivo.

Sočasno uživanje benzodiazepinov in alkohola lahko poveča sedativni učinek, kar vpliva na zmožnost bolnika za vožnjo in upravljanje strojev.

Depresivni učinek na centralni živčni sistem se lahko poveča, če lorazepam dajemo skupaj z barbiturati, antipsihotiki (vključno z litijem), sedativi/hipnotiki, anksiolitiki, antidepresivi, narkotičnimi analgetiki, anestetiki, antikonvulzivi in sedativnimi antihistaminiki.

Z dodajanjem benzodiazepinov se lahko poveča euforia, ki jo povzročajo narkotični analgetiki, kar lahko vodi do povečanja psihične odvisnosti.

Bolnikom, ki jemljejo azolne antimikotike, se uporaba benzodiazepinov ne priporoča, ker pomembno zvečajo sedativni učinek.

Sočasno jemanje disulfirama in benzodiazepinov lahko vodi do zaviranja presnove nekaterih benzodiazepinov.

Snovi, ki zavirajo nekatere jetrne encime (predvsem citokrom P₄₅₀), okrepijo delovanje benzodiazepinov. Nekoliko manj se okrepi delovanje benzodiazepinov, ki se presnavljajo samo s konjugacijo.

Sočasno jemanje lorazepama in loksapina lahko povzroči hipotenzijo in motnje dihanja.

Pri sočasnem jemanju lorazepama in klozapina so poročali o izraženi sedaciji, pretirani salivaciji in ataksiji.

Sočasno jemanje lorazepama in natrijevega valproata lahko poveča plazemske koncentracije in zmanjša očistek lorazepama. Priporoča se zmanjšanje odmerka lorazepama za polovico.

Sočasno jemanje lorazepama in probenecida lahko pospeši začetek delovanja ali podaljša delovanje lorazepama, ker se poveča razpolovni čas in zmanjša skupni očistek lorazepama. Priporoča se zmanjšanje odmerka lorazepama za polovico.

Jemanje teofilina ali aminofilina zmanjša sedativni učinek benzodiazepinov, tudi lorazepama.

Opioidi:

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali benzodiazepinom sorodna zdravila, kot je zdravilo Lorsilan z opioidi, poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, koma in smrt zaradi dodatnega depresivnega učinka na centralno živčni sistem. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba benzodiazepinov pri nosečnicah ni priporočljiva, še posebej v prvem in tretjem trimesečju. Uporaba benzodiazepinov med nosečnostjo lahko povzroči poškodbe zarodka.

Ženske v rodni dobi je treba opozoriti, da se v primeru možnosti zanositve posvetujejo z zdravnikom o prenehanju zdravljenja.

Uporaba zdravila Lorsilan pri nosečnicah je upravičena le v nujnih primerih proti koncu nosečnosti ali med porodom v visokih odmerkih, ko je pričakovana korist zdravljenja večja od morebitnega tveganja za plod. Dolgotrajna uporaba med nosečnostjo lahko pri novorojenčku povzroči fizično odvisnost in odtegnitveni sindrom. Uporaba benzodiazepinov pred in med porodom lahko povzroči hipoaktivnost, hipotermijo, hipotonijo, depresijo dihanja, apnejo, težave s hranjenjem in zmanjšan metabolni odgovor na hladni stres pri novorojenčku.

Dojenje

Dokazano je, da se lorazepam, čeprav v farmakološko nepomembnih količinah, izloča v materino mleko, zato uporabo med dojenjem odsvetujemo. Pri otrocih doječih mater, ki se zdravijo z benzodiazepini, se lahko pojavijo sedacija in težave pri sesanju. Takšne otroke je treba še posebej skrbno nadzorovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sedacija, amnezija, zmanjšana zbranost in prizadeto delovanje mišic lahko neugodno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji. Če je obdobje spanja prekratko, se lahko verjetnost, da bi prišlo do zmanjšane budnosti, še poveča (glejte tudi poglavje 4.5). V primeru pojava omenjenih neželenih učinkov naj bolniki ne vozijo vozil ali upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Če se pojavijo neželeni učinki, je to pogosteje na začetku zdravljenja in v odvisnosti od odmerka. Kasneje med zdravljenjem pri kontinuirani uporabi ali ob zmanjševanju odmerka počasi izzvenijo.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo, so razvrščeni po naslednji pogostosti:

Zelo pogosto ($\geq 1/10$ bolnikov), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ bolnikov), občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ bolnikov), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ bolnikov), zelo redko ($< 1/10.000$ bolnikov), neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: trombocitopenija, agranulocitoza, pancitopenija.

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktično/anafilaktoidno reakcijo.

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiponatriemija, neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona

Psihiatrične motnje

Pogosti: zmedenost, depresija, razkrita depresija

Neznana: dezinhibicija, evforija, razmišljanje o samomoru oziroma poskus samomora, paradokсне reakcije, ki vključujejo anksioznost, vznemirjenost, razdraženost, sovražnost, agresijo, bes, motnje spanja/nespečnost, seksualno vzbujenost, halucinacije.

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: sedacija, zaspanost

Pogosti: ataksija, omotica

Občasni: spremembe libida, impotenca, motnje spolnega doživljanja, motnje pri zadrževanju urina, motnje menstrualnega cikla

Neznana: ekstrapiramidni simptomi, drgetanje, vrtoglavica, disartrijska/motnje govora, glavobol, konvulzije/epileptični krči, motnje spomina, koma, zmanjšanja zbranost, motnje ravnotežja

Očesne bolezni

Neznana: diplopija, zamegljen vid.

Žilne bolezni

Neznana: hipotenzija, majhno zmanjšanje krvnega tlaka (zaradi odprave zaskrbljenosti)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: zoženje dihalnih poti

Neznana: respiratorna depresija, apneja, poslabšanje apneje med spanjem, poslabšanje obstruktivne pljučne bolezni.

Bolezni prebavil

Občasni: navzeja, bruhanje, krči v trebuhu

Neznana: zaprtje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana: zlatenica, povišane vrednosti bilirubina, jetrnih transaminaz in alkalne fosfataze.

Bolezni kože in podkožja

Neznana: alergijske kožne reakcije (izpuščaj, srbež in urtikarija), angioedem in izpadanje las.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: mišična šibkost

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: utrujenost

Pogosti: astenija

Neznana: hipotermija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri obravnavi bolnika, pri katerem se sumi na zlorabo benzodiazepinov, je treba upoštevati tudi možnost sočasne uporabe drugih učinkovin. Prekomerno odmerjanje z benzodiazepini, predvsem v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zdravili, je lahko izjemoma tudi smrtno nevarno. Zastrupitev z benzodiazepini se kaže z različnimi stopnjami depresije centralnega živčnega sistema, od zaspanosti do kome.

Pri blagem prekomernem odmerjanju se pojavijo zaspanost, psihična zmedenost in letargija. Pri hujši zastrupitvi, še posebej v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zdravili, ki zavirajo delovanje centralnega živčnega sistema, se pojavijo disartrijska, ataksija, paradokсне reakcije, depresija centralnega živčnega sistema, hipotonija, hipotenzija, depresija dihanja, srčno žilna depresija in koma, ki zelo redko vodijo v smrt.

Zdravljenje

Ukrepi ob morebitnem prevelikem odmerjanju zajemajo splošno podporo vitalnih funkcij in lajšanje specifičnih simptomov. Treba je spremljati vitalne znake in bolnika pozorno opazovati. Če obstaja tveganje aspiracije, aktivno sprožanje bruhanja ni priporočljivo. Izpiranje želodca je priporočljivo, če ga izvedemo v eni uri po zaužitju tablet. Uporaba aktivnega oglja zmanjša absorpcijo učinkovine.

Če se pojavi hipotenzija, jo lahko uravnavamo z noradrenalinom. Lorazepam se s hemodializo slabo izloča, njegov inkativni presnovek, lorazepam glukuronid, pa dobro. V hujših primerih, pri hospitaliziranih bolnikih lahko dodatno, kot antidot uporabimo flumazenil. Skrbno je treba preučiti navodila za uporabo flumazenila. Vedeti je treba, da pri uporabi flumazenila obstaja tveganje za nastop krčev, še posebej pri prekomernem odmerku dolgodelujočih benzodiazepinov in tricikličnih antidepresivov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: anksiolitiki, oznaka ATC: N05BA06

Lorazepam sodi v skupino benzodiazepinov. Deluje anksiolitično.

Benzodiazepini delujejo kot zaviralci centralnega živčnega sistema, natančna mesta in mehanizmi delovanja pa še niso podrobno razjasnjeni. Benzodiazepini verjetno z interakcijo s specifičnimi receptorji na nevronske membrane povečujejo aktivnost zaviralnega nevrottransmiterja gama aminomaslene kisline (GABA), ki je glavni zaviralni nevrottransmitter v možganih, sodeluje pa pri presinaptični in postsinaptični inhibiciji v celotnem centralnem živčnem sistemu, največ pa v talamusu, hipotalamusu in limbicnem sistemu.

Benzodiazepini delujejo kot agonisti na benzodiazepinskih receptorjih. Povečajo sposobnost vezave GABA na receptorje GABA_A. Tako povečajo vpliv GABA na pretočnost kloridnih kanalov. Poveča se vstop kloridnih ionov, kar povzroči hiperpolarizacijo in zmanjšano vzdražnost živčnih celic. Benzodiazepini ne vplivajo na receptorje GABA_B. Na teh receptorjih ustvarjajo funkcionalne supramolekularne enote znane kot GABA-receptor-klorid-ionofor-kompleks.

Z aktiviranjem GABA-receptorja se odprejo kloridni kanali, ki omogočajo prehod kloridnih ionov skozi celično membrano. Posledica tega je hiperpolarizacija postsinaptičnega nevrona, inhibicija sprožanja tega nevrona in prekinitev prenosa impulza.

Verjetno benzodiazepini vplivajo tudi na receptorje, ki so neodvisni od GABA.

Noradrenergični, serotonergični in dopaminergični sistem so pod zaviralnim vplivom GABA. Zaviranje njihove aktivnosti je odvisno od odmerka benzodiazepinov. Tudi pojav tolerance oziroma zmanjšanja uravnave receptorskega kompleksa GABA_A pojasnjujejo na molekularni ravni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji se lorazepam hitro absorbira. Biološka uporabnost je 90%. Najvišjo koncentracijo učinkovine v krvi doseže po 2 urah po zaužitju, drugič pa 5 ur po peroralni aplikaciji. Sorazmerno z absorpcijo tudi učinek lorazepama nastopi hitro, v 20-30 minutah, najbolj izražen pa je po 60-90 minutah.

Porazdelitev

Približno 85 % lorazepama se veže na plazemske beljakovine, pri starejših ljudeh je ta delež manjši. Koncentracije lorazepama v cerebrospinalni tekočini dosežejo 5-28 % koncentracije v serumu. Razpolovni čas distribucije je 20-25 minut, volumen distribucije pa je $1,3 \pm 0,2$ l/kg.

Biotransformacija

Večina lorazepama se presnavlja v jetrih (75 %), večina zdravila se pretvori v glukuronidni konjugat, ki ni aktiven.

Izločanje

Lorazepam se izloča preko ledvic (65-80 %) in zelo malo z blatom. Razpolovni čas eliminacije je 10-20 ur (povprečno 12 ur). Podobno velja tudi za glukuronidni konjugat (12-18 ur).

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Rezultati preiskav neškodljivosti lorazepama se ujemajo s podatki za benzodiazepine kot skupino zdravil.

Toksičnost po enkratni aplikaciji

Lorazepam ima pri uporabi na živalih razmeroma nizko toksičnost.

LD₅₀ pri peroralni aplikaciji: podgana: 4500 mg/kg
miš: 1850 mg/kg
pes: 2000 mg/kg

LD₅₀ pri subkutani aplikaciji: podgana: >10 g/kg
miš: > 10 g/kg

LD₅₀ pri intraperitonealni aplikaciji: podgana: 870 mg/kg
miš: 1810 mg/kg

Toksičnost po večkratnem odmerjanju

V poskusu z dolgotrajnim jemanjem lorazepama (8-80 tednov, pri podganah in psih) na koncu poskusa ni bilo sprememb, ki bi se jih dalo povezati z jemanjem tega zdravila.

Pri preiskavah o vplivu zdravila na gravidnost in reprodukcijo poskusnih živali je lorazepam pri kuncih povzročil absorpcijo fetusa, izguba fetusa pa je bila povečana pri odmerku 40 mg/kg.

Sočasno je bil, ne glede na odmere, ugotovljen teratogeni učinek lorazepama pri kuncih.

Pri preiskavah lorazepama na kancerogenost v poskusu, ki je trajal 18 mesecev, se na podganah ni pokazal kancerogeni učinek. O mutagenem učinku lorazepama ni podatkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Lorsilan 1 mg tablete:

laktoza monohidrat,
mikrokristalna celuloza,
kalijev polakrilinat,
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
magnezijev stearat (E572).

Lorsilan 2,5 mg tablete:

laktoza monohidrat,
mikrokristalna celuloza,
kalijev polakrilinat,
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
magnezijev stearat (E572),
barvilo kinolinsko rumeno (E104).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Lorsilan 1 mg tablete: 2 leti

Lorsilan 2,5 mg tablete: 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25° C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Lorsilan 1 mg tablete:

Škatla s 30 tabletami (1 x 30 tablet v pretisnem omotu, PVC/PE/PVDC//Al)

Vsebnik iz polipropilena s CR zamaškom (30 tablet)

Lorsilan 2,5 mg tablete:

Škatla z 20 tabletami (1 x 20 tablet v pretisnem omotu, PVC/PE/PVDC//Al)

Vsebnik iz polipropilena s CR zamaškom (20 tablet)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00945/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 10. 1. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 1. 2020