

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Loram® 2,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2,5 mg lorazepama.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat. Ena tableta vsebuje 127,4 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Modra, melirana, rahlo bikonveksna okrogla tableta, z razdelilno zarezo na eni strani in napisom »2,5« na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Loram se uporablja za:

- kratkotrajno zdravljenje generaliziranih anksioznih motenj ter drugih anksioznih stanj,
- kot dodatno kratkotrajno zdravljenje anksioznosti, povezane z drugimi duševnimi motnjami,
- kratkotrajno zdravljenje nespečnosti, ki je povezana z anksioznostjo.

Uporaba benzodiazepinov je indicirana samo v primerih, ko so težave hude in bolnika omejujejo pri vsakodnevnih aktivnostih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje, pogostnost jemanja in trajanje zdravljenja je treba individualno prilagoditi bolniku. Na splošno naj zdravljenje z benzodiazepini ne traja dlje kot štiri tedne oziroma se zdravilo daje z obdobji prekinitve.

Zdravljenje začnemo z najmanjšim še učinkovitim odmerkom, če to dopušča klinična slika. Po potrebi odmerke počasi povečujemo. Vedno najprej povečamo večerni odmerek, po potrebi nato povečamo še dnevne odmerke.

Pri nespečnosti vzamemo zdravilo, tik preden ležemo v posteljo.

Odrasli

Anksioznost

Zdravljenje z zdravilom Loram naj bo kratkotrajno.

Običajni dnevni odmerek lorazepama je 1,25 mg do 5 mg, razdeljen v dva do tri odmerke. Zdravljenje je priporočljivo začeti z manjšimi odmerki zjutraj in opoldne ter večjimi zvečer. Po potrebi lahko odmerke počasi povečujemo. Bolnika je treba skrbno nadzorovati in ob odsotnosti simptomov ponovno ovrednotiti potrebo po nadaljevanju zdravljenja. Odmerki, višji od 7,5 mg dnevno, niso priporočljivi.

Zdravljenje anksioznosti naj bo čim krajše. Običajno zdravljenje naj ne presega 4–6 tednov, izjemoma do 12, ob primernem nadzoru in uvedbi dodatnih psihoterapevtskih oblik zdravljenja.

Če je potrebno daljše zdravljenje, je potrebna ponovna ocena stanja bolnika.

Nespečnost, povezana z anksioznostjo

Zdravljenje z zdravilom Loram naj bo kratkotrajno.

Pri zdravljenju nespečnosti se uporablja 1,25 do 2,5 mg pred spanjem. Zdravljenje nespečnosti naj ne bi presegalo nekaj dni do dveh tednov, vključno s počasnim uvajanjem in ukinjanjem zdravila znotraj štirih tednov. Če je potrebno daljše zdravljenje, je potrebna ponovna ocena stanja bolnika.

Starejši bolniki

Običajno so učinkoviti polovični odmerki zdravila. Izogibati se je treba preveliki sedaciji.

Bolniki z jetrnimi ali ledvičnimi boleznimi

Pri hujši ledvični insuficienci uporaba lorazepama ni priporočljiva, saj se podaljša razpolovna doba izločanja (na 32 do 70 ur). Pri blažji obliki odmerkov ni treba prilagajati. Pri bolnikih z glomerulno filtracijo $< 0,17$ ml/s moramo odmerke zmanjšati za 50 %.

Farmakokinetika lorazepama pri bolnikih z jetrno okvaro ni bistveno drugačna kot pri zdravih ljudeh. Uporaba lorazepama ni priporočljiva pri bolnikih s hujšimi jetrnimi okvarami, pri blažjih oblikah pa se uporabljajo najmanjši odmerki.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Loram pri otrocih, mlajših od 12 let, ni bila preizkušena. Uporaba zdravila Loram pri zdravljenju anksioznosti ali nespečnosti pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočena.

Način uporabe

Zdravilo Loram se jemlje peroralno.

4.3 Kontraindikacije

Lorazepam in drugi benzodiazepini se ne smejo uporabljati pri:

- preobčutljivosti za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov (navedeno v poglavju 6.1) ter za druge benzodiazepine,
- miasteniji gravis,
- akutnem glavkomu z ozkim zakotjem,
- motnjah dihanja (apneja med spanjem, huda dihalna odpoved),
- hudi jetrni ali ledvični okvari.

Njegova uporaba je kontraindicirana pri akutnih zastrupitvah z alkoholom ali zdravili, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Toleranca

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

Odvisnost

Pri zdravljenju z zdravilom Loram 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.

Če se razvije fizična odvisnost, lahko pride ob nenadni prekinitvi zdravljenja do odtegnitvenih znakov. Bolnika je treba pred začetkom zdravljenja s temi informacijami seznaniti.

Znaki odtegnitvenega sindroma: glavobol, anksioznost, napetost, depresija, nemir, zmedenost, nespečnost, agitacija, disforija, derealizacije, depersonalizacije, mialgija, omrtvičenje okončin, tremor, hiperrefleksija, nehoteni gibi, konvulzije, trebušni in mišični krči, preobčutljivost za svetlobo in hrup, slabost, bruhanje, driska, izguba apetita, potenje, halucinacije, delirij, palpitacije, tahikardija, panični napadi, vrtoglavica, kratkotrajna izguba spomina in hipertermija. Obstaja nevarnost pojava 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 vzdražnosti živčnih celic (npr. antidepresivi).

Povratna nespečnost in anksioznost: po prekinitvi zdravljenja z benzodiazepini se lahko nespečnost izrazi v še hujši obliki kot pred zdravljenjem. Povratno nespečnost lahko spremljajo tudi razpoloženske spremembe, anksioznost ali motnje spanja in psihični nemir. Ker je verjetnost pojava povratne nespečnosti večja po nenadnem prenehanju zdravljenja, se priporoča postopno zmanjševanje odmerka zdravila.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje naj traja čim krajši čas. Zdravljenje **nespečnosti** naj ne bi presegalo nekaj dni do 2 tednov, skupaj z uvajanjem in odvajanjem znotraj štirih tednov. Zdravljenje **anksioznosti** naj ne traja dlje od 4–6 tednov, izjemoma do 12, ob primernem nadzoru in uvedbi dodatnih psihoterapevtskih oblik zdravljenja. Če je potrebno daljše zdravljenje, je potrebna ponovna ocena stanja bolnika.

Bolnike je treba opozoriti, da bo zdravljenje trajalo kratek čas in da je treba zdravljenje z zdravilom Loram 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 zdravljenje spremenimo in namesto dolgodelujočih benzodiazepinov predpišemo kratkodelujoče, je treba bolnike opozoriti, da lahko ob tem pride do odtegnitvenih simptomov.

Amnezija

Pri uporabi benzodiazepinov se lahko pojavijo prehodna anterogradna amnezija in motnje spominske funkcije. Ta učinek je najbolj izražen 1 do 2 uri po zaužitju zdravila in je dobrodošel pri uporabi lorazepama za premedikacijo pri medicinskih posegih. Kadar se lorazepam uporabi za zdravljenje nespečnosti, mora bolnik imeti zagotovljeno možnost nepretrganega spanca 7 do 8 ur.

Paradoksne in psihotične reakcije

Občasno se lahko pojavijo vznemirjenost, razdražljivost, agresivnost, bes, nočne more, psihotični simptomi (halucinacije, blodnje) in motnje vedenja. V tem primeru je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Najpogosteje se pojavijo pri otrocih in starejših bolnikih.

Posebne skupine bolnikov

Zaradi pomanjkanja podatkov zdravila Loram ni priporočljivo dajati otrokom, mlajšim od 18 let.

Starejšim ali izčrpanim bolnikom odmerke zmanjšamo. Manjši odmerki so priporočljivi tudi pri bolnikih s kronično respiratorno insuficienco, kjer lahko pride do depresije dihanja.

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

Benzodiazepinov ni priporočljivo uporabljati v monoterapiji za primarno zdravljenje psihoz.

Benzodiazepinov ni priporočljivo uporabljati samostojno pri zdravljenju bolnikov z depresijo ali bolnikov z anksioznostjo, povezano z depresijo. Pri depresivnih bolnikih lahko benzodiazepini sprožijo samomorilne misli in dejanja.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so v preteklosti zlorabljali alkohol ali druge substance.

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic ali jeter je potrebno stalno spremljanje njihovega delovanja. Odmerek je treba prilagoditi glede na bolnikov terapevtski odgovor. Običajno so učinkoviti manjši odmerki.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali benzodiazepine, je prišlo do krvnih diskrazij in povečanja 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, pri katerih lahko padec krvnega tlaka povzroči kardiovaskularne ali cerebrovaskularne zaplete. To je zlasti pomembno pri starejših bolnikih.

Starejše bolnike je treba opozoriti tudi na to, da so zaradi miorelaksantnega vpliva lorazepama bolj nagnjeni k padcem.

Zdravilo Loram 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 osrednje živčevje v času zdravljenja z zdravilom Loram ni priporočljivo. Sočasno uživanje benzodiazepinov in alkohola lahko poveča sedativni učinek, kar vpliva na zmožnost bolnika za vožnjo in upravljanje strojev.

Depresivni učinek na osrednje živčevje se lahko poveča, če lorazepam dajemo skupaj z litijem, antipsihotiki, barbiturati, antidepresivi, anksiolitiki, narkotičnimi analgetiki, anestetiki, uspavali, antikonvulzivi in antihistaminiki.

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

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 lorazepamoma in loksapina lahko povzroči hipotenzijo in motnje dihanja.

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

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

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

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

Sočasno jemanje cimetidina zmanjša presnovo in poveča plazemski razpolovni čas lorazepamoma. Holestiramin v kombinaciji z neomicinom pospeši izločanje lorazepamoma.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

Uporaba zdravila Loram pri nosečnicah je upravičena v nujnih primerih, ko je pričakovana korist zdravljenja večja od morebitnega tveganja. Uporaba benzodiazepinov pred porodom lahko povzroči hipotermijo, hipotonijo, depresijo dihanja in odtegnitveni sindrom pri novorojenčku. Dolgotrajna uporaba med nosečnostjo lahko pri novorojenčku povzroči fizično odvisnost in odtegnitveni sindrom.

Dojenje

Lorazepam se izloča v materino mleko, zato se uporaba med dojenjem odsvetuje. 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 s stroji

Zdravilo Loram ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Sedacija, amnezija, zmanjšana osredotočenost in prizadeto delovanje mišic lahko neugodno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. 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

Najpogostejši neželeni učinki lorazepama ($> 1/10$ bolnikov) so posledica pomirjevalnih učinkov, ki jih ima zdravilo na osrednji živčni sistem. Ti učinki so: zaspanost, vrtoglavica, oslabeledost in nesigurnost.

Kadar se zdravilo Loram uporablja za zdravljenje nespečnosti, je mogoče pričakovati pojav sedacije čez dan in učinkov, značilnih za »mačka« (sedacija, apatija, zmedenost, utrujenost, glavobol, nizek krvni tlak, oslabeledost mišic, ataksija, dvojni vid in vrtoglavica).

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

Dodatni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo, so razvrščeni po naslednji pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$ bolnikov), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ bolnikov), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ bolnikov), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ bolnikov), zelo redki ($< 1/10.000$ bolnikov), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Srčne bolezni

Neznana pogostnost: hipotenzija (majhno znižanje krvnega tlaka je klinično nepomembno in do njega najverjetneje pride zaradi odprave zaskrbljenosti).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana pogostnost: trombocitopenija, agranulocitoza, pancitopenija.

Bolezni živčevja

Pogosti: astenija, oslabeledost mišic, zmedenost, neorientiranost, dezinhibicija, ataksija, omotica.

Neznana pogostnost: motnje spomina, glavobol, koma, ekstrapiramidni simptomi, konvulzije, tresenje, disartrija, motnje spanja, motnje avtonomnega živčnega sistema, motnje govora, delirij, vrtoglavica. Ob uporabi zdravilnih odmerkov se lahko pojavi anterogradna amnezija, pri čemer se tveganje zanjo povečuje z večjimi odmerki. Amnestični učinki so lahko povezani z neustreznim vedenjem (glejte poglavje 4.4).

Očesne bolezni

Neznana pogostnost: motnje vida (diplopija, zamegljen vid).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

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

Bolezni prebavil

Občasni: navzeja, zaprtje.

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost: spremenjen apetit, neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona, hiponatriemija.

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: alergijske kožne reakcije in izpadanje las.

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Psihiatrične motnje

Občasni: spremembe libida, impotenca, motnje spolnega doživljanja.

Neznana pogostnost: delirij, dezinhibicija, eforija, depresija, razmišljanje o samomoru oziroma poskus samomora.

Depresija

Pri osebah z latentno depresijo lahko benzodiazepini sprožijo bolezen.

Paradoksne in psihotične reakcije

Občasno se lahko pojavijo vznemirjenost, razdražljivost, agresivnost, bes, nočne more, psihotični simptomi (halucinacije, blodnje) in motnje vedenja. V tem primeru je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Najpogosteje se pojavijo pri otrocih in starejših bolnikih.

Odvisnost

Jemanje benzodiazepinov, tudi v terapevtskih odmerkih, lahko vodi v nastanek fizične odvisnosti. Prekinitev zdravljenja lahko povzroči odtegnitvene ali povratne pojave (glejte poglavje 4.4). Prav tako se lahko razvije psihična odvisnost.

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: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Kljub večji terapevtski širini benzodiazepinov so ti lahko, predvsem v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zdravili, smrtno nevarni. Pri obravnavi bolnika, pri katerem

sumimo na zlorabo benzodiazepinov, moramo upoštevati možnost morebitne sočasne uporabe drugih učinkovin.

Zastrupitev z benzodiazepini se kaže z različnimi stopnjami depresije osrednjega živčevja, od zaspanosti do kome. Pri blagem prevelikem odmerjanju se pojavijo zaspanost, zmedenost in letargija. Pri hujši zastrupitvi, še posebej v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zdravili, se pojavijo ataksija, hipotonija, hipotenzija, depresija dihanja, koma, ki v najhujših primerih zelo redko vodijo v smrt.

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 možnost 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.

Hipotenzijo obvladujemo z uporabo injekcij noradrenalin bitartrata.

Lorazepam se z dializo odstrani le v majhnih količinah. Uspešno se dializira lorazepam glukuronid, neaktivni presnovek lorazepama.

V hujših primerih, zlasti pri motnjah zavesti in depresiji dihanja, dajemo flumazenil, ki je specifičen antagonist benzodiazepinskih receptorjev. Uporablja se kot dodatek splošnim ukrepom pri zastrupitvi z benzodiazepini in ne kot nadomestilo zanje. Njegov učinek je krajši od učinka lorazepama, zato je treba odmerke flumazenila ponavljati. Običajni začetni odmerek je 0,3 mg intravensko. Če v 60 sekundah ne dosežemo zelenega učinka, odmerek ponavljamo po 0,1 mg do največ 2 mg. Enake odmerke damo tudi, če se med prebujanjem ponovno pojavijo motnje zavesti. V takih primerih dajemo flumazenil v intravenski infuziji 0,1 do 0,4 mg na uro.

Pri bolnikih s sindromom odvisnosti od benzodiazepinov lahko flumazenil izzove odtegnitveni sindrom.

Treba je upoštevati, da pri uporabi flumazenila obstaja velika nevarnost epileptičnih krčev, predvsem pri osebah, ki se že dlje časa zdravijo z benzodiazepini, ter pri zastrupitvah s tricikličnimi antidepresivi. Prav tako se flumazenila ne priporoča pri bolnikih z epilepsijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: anksiolitiki, benzodiazepini

ATC-oznaka: N05BA06

Lorazepam je klasičen benzodiazepinski preparat z anksiolitičnimi, mišičnorelaksacijskimi, hipnotično-sedativnimi in antiepileptičnimi lastnostmi. Spada med benzodiazepine s kratko do srednje dolgo razpolovno dobo. Nima aktivnih presnovkov. Njegovo učinkovanje po enem odmerku je daljše od učinkovanja

diazepam (ki ima sicer daljšo razpolovno dobo izločanja). Vzrok za to je večja povratna difuzija snovi iz osrednjega v periferni del. V primerjavi z diazepamom ima lorazepam močnejše anksiolitične in celo evforične učinke.

Način delovanja

Vsi benzodiazepini imajo podoben farmakodinamični način delovanja, medtem ko se razlikujejo pri farmakokinetičnih parametrih (predvsem v začetku in trajanju delovanja) in s tem posredno tudi pri določenih indikacijah.

Benzodiazepini, vključno z lorazepamom, povečujejo aktivnost zaviralnega nevrottransmiterja gama aminomaslene kisline (GABA) v celotnem osrednjem živčevju, največ pa v talamusu, hipotalamusu in limbičnem sistemu. 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. Lorazepam neposredno periferno vpliva na kontraktilnost v mišicah.

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

Dokazov o akumulaciji lorazepama v telesu po 6-mesečni uporabi ni.

Na nevezano količino zdravila v plazmi spol ne vpliva. Pri starejših bolnikih so opazili nekaj več nevezanega lorazepama. S kliničnimi raziskavami je dokazano, da starost ne vpliva na farmakokinetiko lorazepama.

Absorpcija

Lorazepam se iz zgornjega dela tankega črevesja dobro absorbira. Biološka uporabnost je približno 95 %. Plazemska koncentracija je največja 0,5 do 3 ure po zaužitju, drugi vrh pa 1 do 5 ur po prvem. Največja plazemska koncentracija lorazepama po odmerku 2 mg je 20 ng/ml. Plazemska koncentracija postane stabilna po treh dneh.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže 85 % lorazepama.

Lorazepam verjetno počasi in nepopolno prehaja v osrednje živčevje, zato je koncentracija v njem manjša kot v plazmi, učinek pa se pojavi počasneje. Učinkuje dlje, kot bi sklepali po njegovi razpolovni dobi, kar je verjetno povezano z afiniteto vezave na možganske receptorje.

Skupen plazemski očistek je 1,05 do 1,10 ml/min/kg. Porazdelitveni volumen je $1,3 \pm 0,2$ l/kg: manjši je pri intravenskem dajanju in pri starejših bolnikih.

Biotransformacija

Lorazepam se presnovi v jetrih med glukuronidacijo. Razpolovna doba nekonjugiranega lorazepama je 12 ur, njegovega glavnega presnovka, lorazepam glukuronida, pa 18 ur. Lorazepam glukuronid nima učinkov na osrednje živčevje. Izloči se z urinom. Drugi

presnovki (hidroksilorazepam, kvinolin in njegov derivat) pri človeku niso farmakološko učinkoviti. Starost in jetrne bolezni ne vplivajo na konjugacijo.

Izločanje

Lorazepam se v jetrih popolnoma presnovi, z urinom se ga izloči 95 %, in sicer v obliki glukoronida, 1 % pa z blatom.

Po peroralni uporabi je njegova razpolovna doba 10 do 20 ur. Ledvična insuficienca lahko upočasni izločanje njegovega glukuronidnega konjugata, kar pa nima farmakoloških posledic, saj derivat ni aktiven.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave pri zdravih prostovoljcih so pokazale, da ima lorazepam v enkratnih velikih odmerkih pomirjevalni učinek na osrednje živčevje. Ob tem učinki na kardiovaskularni in respiratorni sistem niso bili pomembno izraženi.

Podatkov o kancerogenem ali mutagenem delovanju lorazepama ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni koloidni silicijev dioksid,
kalijev polakrilinat,
mikrokristalna celuloza (E460),
indigotin (E132),
laktoza monohidrat,
magnezijev stearat (E572).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

2 leti.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v škatli z 20 tabletami v pretisnem omotu iz alu folije/PVC-folije (2 x 10).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00941/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07.05.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 20.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.02.2017