

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

LORSILAN / ЛОРСИЛАН 1 mg таблети

LORSILAN / ЛОРСИЛАН 2,5 mg таблети

lorazepam

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ЛОРСИЛАН 1 mg таблети: една таблета содржи 1 mg лоразепам.

ЛОРСИЛАН 2,5 mg таблети: една таблета содржи 2,5 mg лоразепам.

Помошни супстанции со познат ефект:

Секоја ЛОРСИЛАН 1 mg таблета содржи 66,25 mg лактоза монохидрат.

Секоја ЛОРСИЛАН 2,5 mg таблета содржи 108,21 mg лактоза монохидрат.

*За целокупниот состав на помошните супстанции видете го поглавјето
6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ*

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

ЛОРСИЛАН 1 mg таблетите се бели, тркалезни таблети со коси рабови, со дијаметар од 6,0 mm.

ЛОРСИЛАН 2,5 mg таблетите се жолти, тркалезни таблети со коси рабови и со логото на Белупо на едната страна, со дијаметар од 8,0 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Лоразепам е наменет за краткотрајно симптоматско лекување на анксиозни нарушувања вклучувајќи анксиозност поврзана со психосоматски, органски и психички болести, за симптоматско лекување на напнатост и немир како и за краткотрајно лекување на несоница поврзана со анксиозност. Лоразепам се применува и како премедикација пред дијагностички процедури и оперативен зафат во стоматологијата и општата хирургија.

Не сите болни со анксиозност, напнатост, немир и нарушување при спиењето имаат потреба од медикаментозно лекување. Симптомите може да бидат како последица од физичка или психичка болест и можно е да се лекуваат со други мерки, вклучувајќи го и лекувањето на основната болест. Анксиозност и напнатост предизвикани од редовниот секојдневен стрес не треба да се лекуваат со седативи. Употребата на лоразепам како лек за спиење е оправдана само за да се постигнат ефектите на бензодиазепините кои се применуваат во текот на денот.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање



Дозирањето и траењето на лекувањето со лоразепам е индивидуално и треба да се приспособат според индикациското подрачје и тежината на болеста. Треба да се применуваат минимални ефикасни дози, во што пократок временски период.

Лекување на анксиозност, напнатост, немир и несоница поврзана со анксиозност

Препорачаната доза изнесува 0,5*mg до 2,5 mg лоразепам на ден поделено во 2 до 3 посебни дози или како поединечна доза навечер.

Во поединечни случаи, особено при болничко лекување, дозата може да биде зголемена до 7,5 mg, земајќи ги во предвид сите мерки на безбедност.

За лекување на несоница, дневната доза (0,5*mg до 2,5 mg лоразепам) може да се земе како поединечна доза околу половина час пред спиење.

Премедикација пред дијагностички процедури и оперативни зафати

1 mg до 2,5 mg лоразепам нокта пред и/или 2 mg до 4 mg 1 до 2 часа пред процедурата. По оперативниот зафат се применува дозата од 1 mg до 2,5 mg во соодветни интервали.

Педијатриска популација

Кај децата, дозата мора да биде соодветно намалена. Поединечна доза од 0,5*mg до 1 mg, односно 0,05 mg/kg телесна маса не смее да се пречекори.

Постари и ослабени болни

Кај постарите и ослабени болни потребно е дозата да се намали на 50% од вообичаената дневна доза за возрасни. Почетната доза треба да се приспособи според потребата и индивидуалната подносливост (видете го делот 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Болни со оштетена функција на црниот дроб

Кај болните со тешка црнодробна инсуфициенција, потребно е дозирањето внимателно да се приспособи во зависност од одговорот на болниот на терапијата. Кај такви болни можат да бидат делотворни и помали дози.

*Дозата од 0,5 mg не може да се постигне со ЛОРСИЛАН таблетите.

Начин на употреба

ЛОРСИЛАН таблетите се наменети за орална примена. Таблетите треба да се земаат со течност, независно од оброкот.

Кога лоразепам се применува за лекување на несоница, не смее да се зема по оброкот, бидејќи тоа може да го одложи почетокот на дејството на лекот, со што ефектот на лекот, зависно од времетраењето на спиењето, се постигнува следното утро.

При лекување акутни состојби, времетраењето на употребата на лоразепам треба да биде што е можно пократко.

При лекуване хронични болести, времетраењето на употребата е во зависност од клиничката состојба на болниот. По две недели употреба, лекарот треба постепено да ја намалува дозата до моментот кога е потребно да ги утврди понатамошните потреби за лекување. Долготрајната примена (подолга од една недела) и ненадејниот прекин може да предизвикаат вркање на несоницата, анксиозноста, напнатоста, внатрешниот немир и нервозата во посилна форма. Затоа лекувањето не смее да се прекинува наеднаш, туку дозата треба постепено да се намалува.

4.3

КОНТРАИНДИКАЦИИ

- пресетливост на бензодиазепини, вклучувајќи го и поразепамот, или на некоја од експлицитните наведени во поглавјето 6.1.;

- миастенија гравис
- спиноцеребрална атакција
- акутна интоксикација со алкохол или депресори на централниот нервен систем (на пр. со лекови за спиење, аналгетици, невролептици, антидепресиви и литиум)

- кај болни со респираторни нарушувања (на пр. хронична опструктивна белодробна болест, синдром на апнеа при спиење)
- поразепамот не смее да се употребува кај деца и адолесценти помлади од 18 години, освен за употреба за седација пред дијагностички процедури или пред и по оперативните зафати
- поразепамот не смее да се применува кај деца помлади од 6 години
- бременост и доење (видете го поглавјето 4.6).

4.4

МЕРКИ НА ПРЕПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Ризик од истовремената употреба на опиоиди
Истовремена употреба на ЛОРСИЛАН и опиоиди може да резултира со седација, респираторна депресија, кома и смрт. Поради тие ризичи, истовремено препишување на седативни лекови како што се бензодиазепини или поврзани лекови како што е ЛОРСИЛАН со опиоиди може да биде презебрано за пациенти за кои не се можни алтернативни опции на лекување. Ако е донесена одлука за препишување на ЛОРСИЛАН за истовремена употреба со опиоидите, треба да се користи најниска ефикасна доза, а времетраењето на лекувањето треба да биде што е можно пократко (видете и општи препораки за дозирањето во поглавјето 4.2).

Пациентите треба внимателно да се следат поради знаци и симптоми на респираторна депресија и седација. Поради тоа, строго се препорачува пациентите и нивните старатели (каде што е применливо) да се информираат за тие симптоми (видете го поглавјето 4.5).

Кај болни со депресија може да дојде до појава или влошување на симптомите на депресија. Употребата на бензодиазепини може да ги маскира клиничките намери, затоа болните со депресија не смеат да употребуваат поразепамот без соодветна терапија со антидепресиви.

На почетокот на лекувањето со лоразепамот, лекарот треба да ги следи реакциите на болниот за да може предозирањето да се утврди што е можно побрзо, особено кај деца, постари лица и лица со општа лоша состојба. Тие групи на болни се почувствителни на ефектот на лоразепам, затоа мора почесто да се надгледуваат за време на лекувањето.

И покрај тоа што биорасположивоста и метаболизмот на лоразепамот не се менуваат кај болни со оштетена функција на бубрезите, а се менуваат само кај болни со оштетена функција на црниот дроб, овој лек треба да се употребува со внимание, бидејќи чувствителноста на овие болни може да се зголеми. Треба да се внимава и кај постари лица кои имаат зголемен ризик од паѓање.

Лоразепам припаѓа на групата на бензодиазепини со умерено долг животен век во плазмата. Кога се употребува како лек за несоница, особено во поголеми дози и кај болни со кратко траење на сонот, може да предизвика мамурлак. Затоа е потребно да се обезбеди доволно долго време за спиење (7 до 8 часа).

Понатаму, на болните треба да им се дадат точни упатства за однесување во секојдневниот живот земајќи го предвид нивниот начин на живот (на пр. професија).

За време на примената на бензодиазепини се забележани парадоксални реакции (видете го поглавјето 4.8.). Овие реакции може да се очекуваат кај деца и постари лица. Во случај на појава на парадоксални реакции потребно е да се прекине со употребата на лоразепам.

Како што е случај кај сите бензодиазепини, при употребата на лоразепам може да дојде до влошување на порталната енцефалопатија. Затоа лоразепам треба да се употребува со претпазливост кај болните со тешка инсуфициенција на црниот дроб и/или енцефалопатијата.

Употребата на бензодиазепини, вклучувајќи го и лоразепамот, може да доведе до респираторна депресија со можен смртен исход.

За време на примената на бензодиазепини забележани се тешки анафилактички/анафилactoидни реакции. Опишани се случаи на ангиоедем на јазикот и ларинксот по земање на првата или на повеќекратни дози на лоразепам. Кај некои болни забележани се и дополнителни симптоми, како што се диспнеа, стегане во грлото, мачнина и повраќање. Во некои случаи било потребно и итно лекување. Ангиоедем на јазикот или ларинксот може да предизвика опструкција на респираторните патишта со смртен исход. Кај болни кои имале ангиоедем по примената на бензодиазепини, лекот не смее повторно да се применува.

Постари болни

Лоразепамот треба да се употребува со претпазливост кај постари лица заради ризик од седација и/или мускулно-скелетна слабост која може да го зголеми ризикот од паѓање со сериозни последици кај оваа популација. На постарите болни треба да им се дава намалена доза од лекот (видете го делот 4.2.Дозирање).

Зависност

Лоразепам има потенцијал за развој на зависност, дури и кога се употребува секојдневно само неколку недели, може да се развие психичка и физичка зависност. Освен фактот дека ризикот се зголемува при употребата на поголеми дози и при подолго времетраење на лекувањето, постои ризик од развој на зависност дури и при препорачаното дозирање. Ризикот од појавата на зависност се зголемува со примена на поголеми дози како и при подолга примена, а исто така ризикот е поголем и кај болни кои се склони на злоупотреба на лекови, кај алкохоличари и кај болни со тешки нарушувања на личноста. Затоа, бензодиазепините треба да се препишуваат само за кратки временски периоди (на пр. 2 до 4 недели). Лекувањето може да се продолжи само ако е потребно по внимателна проценка на терапевтската корист во однос на ризикот од развој на зависност. Не се препорачува долготрајна примена на лоразепам (видете го поглавјето 4.8.).

ЛОРСИЛАН таблетите содржат лактоза

Болни со ретко наследно нарушување на неподнесување на галактоза, со недостаток на Лап-лактаза или со малапсорпција на глукоза и галактоза, не би требало да го земаат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Бензодиазепините, вклучувајќи и лоразепам, го зголемуваат депресивниот ефект врз ЦНС кога се применуваат истовремено со други лекови кои имаат депресивен ефект врз ЦНС (како што се барбитуратите, антипсихотиците, седативите/хипнотиците, анксиолитиците, антидепресивите, опојните аналгетици, антихистамините со седативно дејство, антиконвулзивите, бета-блокаторите и анестетиците) и со алкохол.

Опиоиди

Истовремена употреба на седативни лекови како што се бензодиазепини или поврзани лекови како што е ЛОРСИЛАН со опиоиди зголемува ризик од седација, респираторна депресија, кома и смрт поради адитивен депресивен ефект врз ЦНС. Дозирањето и времетраењето на истовремената употреба треба да се ограничи (видете го поглавјето 4.4).

Ефектот на миорелаксанти и аналгетици може да се зголеми кога се употребува истовремено со лоразепам.

Истовремената употреба на лоразепам и клозапин може да предизвика

изразена седација, прекумерна саливација и нарушување на координацијата.

Истовремената примена на лоразепам и валпроат може да резултира со зголемување на концентрацијата во плазмата и намалување на клиренсот на лоразепам, па се препорачува намалување на дозата на лоразепам до 50%.

Истовремената примена на лоразепам и пробенецид може да предизвика побрзо или продолжено дејство на лоразепамот поради продолженото полувреме на излачување и намалување на вкупниот клиренс. Затоа дозата на лоразепам треба да се намали за приближно 50%.

Примената на теофилин или на амиофилин може да го намали седацискиот ефект на бензодиазепините, вклучувајќи и на лоразепамот.

Бидејќи начинот и обемот на интеракциите кај поединечни болни, кои се на континуирана терапија со други лекови, не може со сигурност да се предвиди, потребно е особено внимание при истовремената примена со лоразепам, особено на почетокот на лекувањето.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Бензодиазепините не смеат да се применуваат во бременост со оглед на тоа дека нема доволно податоци за нивната примена кај бремени жени.

Во случај ако лекот е препишан на жена во фертилна возраст, потребно е да се предупреди дека треба веднаш да се јави кај својот лекар доколку забремени или се сомнева дека забременила за време на земањето на лекот за што побргу да се донесе одлука за прекин на лекувањето.

Испитувањата укажуваат дека примената на бензодиазепини во текот на првото тромесечје го зголемува ризикот од конгенитални малформации. Постојат извештаи за случаи на малформации и ментални ретардации на деца поради пренатална изложеност на предозирање и труење.

Кај новороденчињата на мајки кои во доцниот период на бременоста континуирано земале бензодиазепини во текот на неколку недели или подолг период пред раѓањето, забележани се симптоми на апстиненција во постнаталниот период.

Симптомите како намалена активност, слаб мускулен тонус (хипотонија или т.н. „синдром на млитаво новороденче“), хипотермија, респираторна депресија, апнеа, тешкотии со хранење и намалена метаболичка реакција на студ, се пријавени кај новороденчиња на мајки кои во доцниот период на бременоста или за време на породувањето земале бензодиазепини.

Видете ги поглавјата 5.2. и 5.3.



Доење

Лоразепам се излачува во мајчиното млеко, затоа не смее да се применува кај доилки, освен ако очекуваната корист за мајката го надминува можниот ризик за детето (видете го поглавјето 5.2). Кај деца на мајки кои дојат а земале бензодиазепини, се јавила седација и неспособност за цицање. Децата на мајки кои дојат а земале бензодиазепини, треба внимателно да се следат за знаци на фармаколошкото дејство на бензодиазепини како што се седација и раздразливост.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Лоразепамот може значително да ја намали можноста за активно учество во сообраќајот и работата со машини дури и кога се применува во препорачаната доза, што особено се однесува до употребата во комбинација со алкохол.

Затоа, треба да се избегнува управување со возила и со машини како и други опасни активности додека не се утврди влијанието на лоразепамот врз болниот. Лекарот ја утврдува способноста на болниот земајќи го во предвид индивидуалниот одговор и дозата на лекот.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства обично се забележуваат на почетокот на терапијата со лоразепам, кај примена на високи дози како и кај болните наведени во поглавјата 4.3. и 4.4. и имаат тенденција на исчезнување при континуирана примена или по намалување на дозата.

Несаканите дејства се наведени според органските системи и зачестеноста. Зачестеноста е дефинирана како: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), многу ретко ($< 1/10\ 000$) и непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Непознато: тромбоцитопенија, агранулоцитоза, панцитопенија.

Срцеви нарушувања

Непознато: хипотензија, благо намалување на крвниот притисок.

Нарушувања на дигестивниот систем

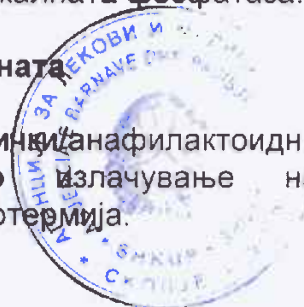
Помалку често: мачнина.

Непознато: затвор, зголемување на билирубините, жолтица, зголемување на трансаминазите на црниот дроб, зголемување на алкалната фосфатаза.

Општи нарушувања и реакции на местото на примената

Често: мускулна слабост, астенија.

Непознато: реакции на преосетливост, анафилактични/анафилактоидни реакции, ангиоедем, синдром на неправилно излучување на антидиуретскиот хормон (SIADH), хипонатриемија, хипотермија.



Нарушаване на нервния систем

Действата на бензодиазепините врс депресијата на ЦНС зависни се од дозата и при поголеми дози се јавуваат потешки симптоми.

Многу често: седација, замор, вкочанетост/замаменост.

Често: атаксија, конфузија, депресија, појава на симптоми на маскирна депресија, вртоглавица.

Помалку често: промена на либидото, импотенција, намалување на оргазмите.

Непознато: продолжено време на одговор, екстрапирамидни симптоми, тремор, вртоглавица, нарушаване на видот (двојно гледање и замаглен вид), нарушаване на говорот (дисартерија, неразбирлив говор), конвулзии/епилептични напади, главоболка, амнезија, дисинхибиција, еуфорија, кома, суцидални идеи/обид за самоубиство, нарушаване на вниманието/концентрацијата, нарушаване на рамнотежата, парадоксални реакции кои вклучуваат анксиозност, агитација, возбудување, аресивно однесување (непријателско однесување, аресивност, бес), нарушаване на спиењето/несоница, сексуално возбудување, халуцинации, кај појавата на овие симптоми, треба да се прекине со употребата на поразенам.

Респираторни, токсични и медијастинални нарушаване

Непознато: респираторна депресија (обемот на респираторната депресија е зависен од дозата на бензодиазепини - степенот на респираторна депресија расте со порастот на применетата доза), апнеа, влошување на апнеа во сон, влошување на симптомите на остријативна болест на респираторните патишта.

Нарушаване на кожата и на поткожното ткиво

Непознато: кожни алергиски реакции, апопеција.

Зависност

По прекиниот на лекувањето, особено кај ненадејниот прекин, може да се појават симптоми на абстиненција (на пр. нарушаване на спиењето, интензивни соншта) дури и по неколку дена и по примената на дозата од 2,5 mg на поразенамот. Може да се појават и "rebound" симптомите како што се анксиозност, напнатост, немир и внатрешен немир во засилена форма. Други симптоми по прекинувањето на употребата на бензодиазепини вклучуваат главоболка, депресија, збунетост, раздразливост, засилено потење, дисфорија, вртоглавица, деперализација, нарушаване во однесувањето, хиперакција, вкочанетост/трпки во рацете и нозете, пресветливост на светлина, буча и физички контакт, промени во перцепцијата, несакани движења, мачнина, повраќање, пролив, губење на апетит, халуцинации/делириум, епилептични напади/конвулзии, тремор, грчеви во stomакот, миалгии, агитација, палпитација, тахикардија, напади на паника, вертиго, хиперрефлексција, краткотрајно губење на памтењето и хипертермија. При хронична употреба на поразенам, кај болни со постоечка епилепсија или кај болни кои употребуваат други лекови кои го намалуваат прарот на конвулзии (на пр. антидепресиви), ненадејниот прекин на

терапията со поразена може да предизвика конвулзии/епилептични напади. Ризик од настанување на симптомите на апстиненција се зголемува со времетраењето на лекувањето и дозата. Такви појави може да се избегнат со постепено намалување на дозата на поразенамот.

Постојат докази дека се развива толеранција на седативниот ефект на поразенамот.

Ризик од злоупотреба на поразенамот постои особено кај болни со ананеза на злоупотреба на дрога и/или алкохол.

Пријавување на сомневање за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://maimed.gov.mk/>.

ПРЕДОЗИРАЊЕ

4.9

При лекување на предозирањето треба да се има на ум фактот дека предозирањето често е последица на земање на повеќе видови на лекови. Според постмаркетиншкото истражување, предозирањето со поразенамот најчесто е забележано во комбинација со алкохол и/или некој друг лек.

Симптоми на предозирање

Предозирањето со бензодиазепини обично се манифестира со одреден степен на депресија на централниот нервен систем во распон од сонливост до кома. При брзи случаи на предозирање се јавува сонливост, ментална конфузија, летаргија, атаксија, дисартерија, парадоксални реакции, хипотонија и хипотензија. Во случај на сериозно предозирање, симптомите може да вклучуваат централна респираторна и циркуларна депресија, несвесност и смрт (интензивна нега). Во подоцната фаза на интоксикација се забележува тежок немис.

Лекување на предозирањето

Се препорачуваат општи и симптоматски мерки на лекување. Потошно е да се следат виталните знаци. Индукција на повраќање не се препорачува, ако постои ризик од аспирација. Лаважа на желудинот може да биде индицирана ако се изведува непосредно по дигестијата или кај болни со симптомите. Употребата на активен јаглен исто така може да ја ограничи апсорпцијата на лекот. Во случај на респираторно затажување се применува аспираторна респирација. Кај хипотензија може да се применува замена на плазмата.

Специфичниот бензодиазепински антагонист флумазенил, е антидот кој што може да се користи како дополнителна терапија за лекување на хоспитализирани болни во тешки случаи на предозирање. Треба да се има на ум дека примената на флумазенил може да предизвика конвулзии, особено кај болни кои долготрајно користат бензодиазепини или кај кои постои предозирање со циклични антидепресиви.

Лоразепамот слабо се излачува со дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: анксиолитици, деривати на бензодиазепини, АТС ознака: N05BA06

Лоразепамот припаѓа на групата на бензодиазепини со анксиолитичко, седациско, хипнотичко и миорелаксирачко дејство. Лоразепамот има миорелаксирачко и антиконвулзивно дејство. Лоразепамот има висок афинитет на врзување за специфични рецептори во централниот нервен систем. Овие бензодиазепински рецептори се поврзани со инхибиторски рецептори на невротрансмитери на гама-аминобутерна киселини (GABA). По врзувањето со бензодиазепинските рецептори, лоразепамот го подобрува инхибиторното дејство на GABA.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

Лоразепамот по оралната примена брзо и речиси целосно се апсорбира од сите делови на дигестивниот систем. При дозата од 2 mg лоразепам, полувреме на апсорпција изнесува меѓу 10,8 и 40,4 минути.

По примената на 2 mg до 4 mg лоразепам по 1 до 2,5 часа просечна вредност C_{max} изнесува 16,9 до 27,6 ng/ml, односно 51,3 до 58 ng/ml.

По оралната примена на 2 mg лоразепам, биорасположивоста во однос на интравенозна примена изнесува 94,1%.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција изнесува 1,3 L/kg. Степенот на врзување на лоразепам со плазма протеините, кој првенствено се врзува за албумин, изнесува 80,4 - 93,2%, што се нешто повисоки вредности од оние за главниот метаболит лоразепам глукуронид (65-70%).

Концентрациите на лоразепам и конјугати кои се наоѓаат во ликворот се значително пониски отколку во плазмата (во просек помалку од 5% отколку концентрации во плазма).

Лоразепамот и лоразепам глукуронид ја преминуваат плацентарната бариера и влегуваат во феталната циркулација и амнионската течност.

Лоразепамот и лоразепам глукуронид се излачуваат во мајчиното млеко во мали количини. Максималната концентрација измерена во серумот е околу 13% за лоразепам и околу 20% за глукуронид.



Биотрансформация

Лоразепам речиси целосно се метаболизира во главниот метаболит, глукуронид, кој е фармаколошки речиси неактивен според резултатите од тестањето на животните. По интрамускулна инјекција на 4 mg лоразепам, концентрацијата на глукуронид, која се формира со полувремето на елиминација од околу 3,8 часа, може да се измери по неколку минути. Брните нивоа на овој метаболит се постигнуваат 4 часа по употребата и се задржуваат околу 8 часа.

Елиминација

Податоците од повеќе студии покажуваат дека полувремето на елиминација на лоразепамот изнесува околу 12 до 15 часа. Полувремето на елиминација на глукуронид изнесува 12,9 до 16,2 часа. При примената на 3 mg/ден лоразепам, состојбата на динамичката рамнотежа се постигнува по 2 до 3 дена. Минималната концентрација во состојбата на динамичката рамнотежа беше во просек 25,3 ng/ml, но се забележани многу големи индивидуални разлики (17,1 до 43,8 ng/ml). Споредбата на полувремето на елиминација измерено по еднаквата администрација и мерено за време на "wash-out" фазата (14,9 часа наспроти 14,2 часа) покажува дека лоразепамот не ја инхибира или индуцира деградацијата. Односот на акумулација (AUC вредност 8-иот ден/AUC вредност на 1-иот ден) изнесува 1,88.

По примената на 2 mg ¹⁴C-лоразепамот, 87,8% радиоактивност на урината и 6,6% во фекалест биле пронајдени во текот на 120 часа по дозирањето. Помалку од 0,5% лоразепам се излучува непроменето во урината. Главниот метаболит во урината по 120 часа е глукуронид (74,5% на дозата). Во првите денови од животот, полувремето на елиминација кај новороденчињата може да биде 2 до 4 пати поголем од полувремето на елиминација кај мајката. Освен во овие први денови на животот, конечното полувреме на елиминација не покажува значителна зависност од возраст.

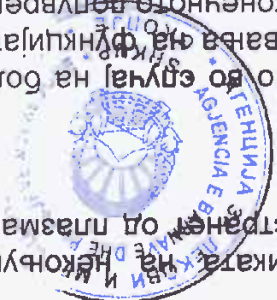
Оштетување на функцијата на бубрезите

Во случај на ренална инсуфициенција, апсорпцијата, клиренсот и елиминацијата на лоразепамот е практички непроменета, додека елиминацијата на фармакодинамски неактивен глукуронид е значително забавена. Со зголемување на функцијата на бубрезите и натрупување на глукуронид, елиминацијата се зголемува преку жолчката.

Хемодијализата не влијаела врз фармакокинетиката на некогласан лоразепам, додека неактивниот глукуронид бил отстранет од плазмата во значителни количини.

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Клиренсот на лоразепамот не се менува значително во случај на болести на црниот дроб (хепатитис, цироза). Тешки оштетувања на функцијата на црниот дроб може да доведат до продолжување на конечното полувреме на



елиминација.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Акутна токсичност

Испитувањата за акутна токсичност кај животни при орална употреба не покажаа посебна чувствителност за луѓето (видете го поглавјето 4.9).

Субхронична и хронична токсичност

Испитувањата за хронична токсичност на лоразепам се спроведени на стаорци (80 недели) и кучиња (12 месеци) со орална употреба. Патохистолошките, офталмолошките и хематолошките испитувања и тестови за функциите на органите при високи дози покажаа речиси никакви или незначителни, биолошки неважни промени.

Мутаген и канцероген потенцијал

Мутагеноста на лоразепамот е тестирана во ограничени мерки. Претходните тестови беа негативни. Во текот на испитувањата со стаорци и глувци по оралната примена на лоразепам, не се најдени показатели на канцероген потенцијал.

Репродуктивна токсичност

Ефектот на лоразепамот врз ембриофеталниот развој како и врз репродукција е тестиран на зајаци, стаорци и глувци. Во студиите нема индикации за тератогени ефекти или репродуктивни нарушувања.

Резултатите од експерименталните студии укажуваат на нарушувања во однесувањето на потомците од женки на животни кои биле изложени на продолжениот ефект на бензодиазепини.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Лорсилан 1 mg таблети:

лактоза монохидрат
целулоза, микрокристална
калиум полакрилин
силициум-диоксид, колоиден, безводен
магнезиум стеарат

Лорсилан 2,5 mg таблети:

лактоза монохидрат
целулоза, микрокристална
калиум полакрилин
силициум-диоксид, колоиден, безводен
магнезиум стеарат
боја quinoline yellow (E104)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.



6.3 РОК НА УПОТРЕБА

Лорсилан 1 mg таблети: 2 години.

Лорсилан 2,5 mg таблети: 3 години

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 25°C.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

Лорсилан 1 mg таблети: 30 (3x10) таблети во oPA/Al/PVC//Al блистер.

Лорсилан 2,5 mg таблети: 20 (2x10) таблети во oPA/Al/PVC//Al блистер.

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ И ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ НА ЛЕКОТ

Нема посебни барања.

**7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје**

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија

застапник на производителот Белупо, лекови и козметика д.д.

Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Лорсилан 1 mg таблети: 11-1925/5

Лорсилан 2,5 mg таблети: 11-1926/2

9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Лорсилан 1 mg таблети: 03.10.2016 година.

Лорсилан 2,5 mg таблети: 03.10.2016 година.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември, 2024 година.

