

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ANXIAR 1 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține lorazepam 1 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 88,0 mg pe comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 6 mm, marcate cu un șanț de rupere pe una dintre fețe.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Anxiar este indicat pentru:

- tratamentul de scurtă durată al stărilor de anxietate, inclusiv al stărilor de anxietate asociate cu depresie;
- tratamentul de scurtă durată al insomniei produse de anxietate;
- sedare înaintea intervențiilor cu scop diagnostic, înainte și după intervenții chirurgicale în chirurgia generală și dentară.

Anxiar este indicat numai în cazul tulburărilor severe, care duc la invaliditate sau provoacă suferință pacientului. În general, anxietatea sau tensiunea asociate stresului cotidian nu necesită tratament anxiolitic.

Utilizarea lorazepamului ca hipnotic este justificată doar în cazul în care efectele benzodiazepinice sunt dorite și peste zi.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozarea se face strict individualizat.

Pentru toate indicațiile terapeutice, tratamentul trebuie început cu cea mai mică doză eficace, iar doza maximă recomandată nu trebuie depășită. Dacă este necesară creșterea dozelor de lorazepam, acestea trebuie crescute cu atenție, pentru a evita apariția reacțiilor adverse. Când sunt necesare doze mai mari, trebuie crescută mai întâi doza administrată seara.

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Indicația terapeutică trebuie reevaluată regulat, mai ales în cazul absenței simptomelor. În general, durata totală a tratamentului variază de la câteva zile până la 4 săptămâni, incluzând perioada de scădere a dozei. După două săptămâni de administrare zilnică medicul trebuie să reducă treptat doza pentru a determina dacă tratamentul cu lorazepam mai este necesar. În anumite cazuri poate fi necesară prelungirea tratamentului. Aceasta obligă la evaluarea precisă și repetată a stării clinice a pacientului.

Întreruperea tratamentului trebuie efectuată treptat, cu scăderea dozelor pe parcursul mai multor săptămâni.

Adulți

Stări de anxietate

Doza uzuală recomandată este de 0,5 – 2,5 mg lorazepam pe zi, divizată în 2 - 3 doze.

Insomnie produsă de anxietate

Se recomandă administrarea unei singure doze de 0,5 - 2,5 mg pe zi, cu jumătate de oră înainte de culcare.

Ca sedativ înaintea intervențiilor cu scop diagnostic, înainte și după intervenții chirurgicale în chirurgia generală și dentară

Se recomandă administrarea unei doze de 1 - 2,5 mg lorazepam în seara de dinaintea intervenției și 2 - 4 mg cu 1-2 ore înaintea intervenției. Post-intervențional se administrează 1 - 2,5 mg lorazepam la intervale adecvate.

Copii cu vârsta peste 6 ani

Ca sedativ înaintea intervențiilor cu scop diagnostic, înainte și după intervenții chirurgicale: doza recomandată este de 0,5 - 1 mg (0,05 mg/kg corp).

Anxiar nu este recomandat pentru tratamentul anxietății și al insomniei la copii.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Datorită formei farmaceutice, Anxiar nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 6 ani.

Vârstnici și pacienți debilitați

Pacienții vârstnici sau debilitați pot răspunde la doze mai mici. În general, jumătate din doza uzuală pentru adulți, sau doze și mai mici, pot fi suficiente. La nevoie, doza poate fi crescută, în funcție de necesitate și tolerabilitate.

Pacienți cu insuficiență renală, pacienți cu insuficiență hepatică

La acești pacienți se recomandă utilizarea unor doze mai mici, de exemplu, jumătate din doza uzuală pentru adulți. Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Comprimatele pot fi luate indiferent de orarul meselor cu puțin lichid.

Când este utilizat ca hipnotic, Anxiar nu ar trebui să se administreze pe stomacul plin, pentru că astfel debutul acțiunii va fi întârziat, iar în funcție de durata somnului, în dimineața următoare trebuie luate în calcul efectele reziduale.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte benzodiazepine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Insuficiență respiratorie gravă;
- Sindrom de apnee în somn;
- Insuficiență hepatică gravă (risc de encefalopatie);

- Miastenia gravis.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea benzodiazepinelor, inclusiv a lorazepamului, poate provoca deprimare respiratorie potențial fatală.

Au fost raportate reacții anafilactice/anafilactoide severe, ca urmare a folosirii benzodiazepinelor. În urma utilizării primei doze sau a unor doze ulterioare de benzodiazepine au fost raportate cazuri de angioedem cu implicarea limbii, gotei și a laringelui. Unii pacienți au avut alte simptome adiționale ca de exemplu: dispnee, obstrucție laringiană sau greață și vomă. Unii pacienți au necesitat tratament medical într-o unitate de urgență. Dacă angioedemul implică limba, glota sau laringele, obstrucția căilor aeriene poate fi fatală. La pacienții care au prezentat angioedem în urma utilizării benzodiazepinelor, tratamentul cu acest tip de medicament nu trebuie reluat.

Trebuie luat în considerare că anxietatea sau insomnia pot fi simptomele altor afecțiuni fizice sau psihice pentru care există tratamente mai specifice.

Au fost raportate cazuri de abuz de benzodiazepine, mai ales în rândul pacienților cu antecedente de dependență medicamentoasă și alcoolism. La acești pacienți administrarea acestui medicament trebuie făcută cu deosebită atenție. De asemenea, se recomandă prudență în cazul utilizării lorazepamului în intoxicații acute cu alcool sau cu medicamente deprimante ale SNC. În cazul asocierii lorazepamului cu alcool etilic și alte deprimante SNC, trebuie avute în vedere efectele aditive ale acestora (vezi pct. 4.5).

Lorazepamul trebuie utilizat cu precauție în ataxia spinală și cerebrală.

Toleranță

În cazul administrării de lungă durată a benzodiazepinelor, efectul sedativ și hipnotic al acestora poate scădea în timp datorită dezvoltării toleranței.

Dependență

Lorazepam are un potențial de dependență primar. Deja după câteva săptămâni de administrare zilnică, apare riscul de dezvoltare a dependenței psihice și fizice. Acest lucru este valabil nu numai pentru folosirea abuzivă de doze mari, dar, de asemenea și pentru dozele terapeutice. Riscul crește cu durata de utilizare și cu doza și este mai mare la pacienții cu abuz de alcool sau de droguri în antecedente și la pacienții cu tulburări de personalitate severe. În principiu, benzodiazepinele ar trebui prescrise doar pentru perioade scurte de timp (de exemplu, 2 - 4 săptămâni). Continuarea utilizării ar trebui să se facă numai atunci, când este strict indicată, după o analiză atentă a raportului beneficiu terapeutic versus risc de obișnuință și dependență. O utilizare pe termen lung a lorazepamului nu este recomandată.

Sindromul de abstință, fenomenul de rebound

La întreruperea tratamentului cu benzodiazepine pot apare simptome de abstință, mai ales dacă întreruperea este bruscă. De aceea, tratamentul trebuie întrerupt întotdeauna treptat.

Manifestările sindromului de abstință includ: cefalee, mialgie, anxietate, tensiune psihică, depresie, insomnie, neliniște, amețeală, greață, diaree, pierderea poftei de mâncare, confuzie, halucinații/delir, modificări perceptuale, iritabilitate, disforie, convulsii/crize convulsive, tremor, crampe abdominale, agitație, palpitații, tahicardie, atacuri de panică, vertigo, hiperreflexie, pierderea memoriei de scurtă durată, hipertermie, transpirații, și apariția fenomenului de rebound în care simptomele care au justificat instituirea tratamentului cu o benzodiazepină, reapar cu intensitate mărită. Aceste simptome pot fi distinse foarte greu de simptomele originale.

În cazuri severe pot apare: derealizare, depersonalizare, hiperacuzie, tinitus, rigiditate și parestezii la nivelul extremităților, hipersensibilitate la lumină, zgomot sau contact fizic/modificări perceptuale, mișcări involuntare, vomă, halucinații sau convulsii. Convulsiile/crizele convulsive pot apare mai

frecvent la pacienții cu tulburări convulsivante preexistente sau la cei care utilizează medicamente care reduc pragul convulsivant, de exemplu, antidepresive.

Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. În general, durata totală a tratamentului variază de la câteva zile până la 4 săptămâni, incluzând perioada de scădere a dozei.

Este util ca pacientul să fie informat la începerea tratamentului că acesta va fi de durată limitată și să i se explice cum trebuie reduse progresiv dozele. Este de asemenea important ca pacientul să știe de posibilitatea manifestării fenomenului de rebound la întreruperea tratamentului.

În cazul utilizării benzodiazepinelor cu durată scurtă de acțiune, în special la doze mari, sindromul de abstenență poate să apară în intervalul dintre două administrări consecutive.

În cazul utilizării benzodiazepinelor cu durată lungă de acțiune, este importantă avertizarea împotriva trecerii la o benzodiazepină cu durată scurtă de acțiune, deoarece pot apărea simptome de sevraj.

Amnezie anterogradă

Au fost raportate cazuri de amnezie anterogradă tranzitorie și tulburări de memorie, asociate cu utilizarea benzodiazepinelor. Acest efect poate fi benefic în cazul utilizării lorazepamului ca premedicație înaintea intervențiilor chirurgicale. Totuși, dacă Anxiar este utilizat pentru tratarea insomniei cauzate de anxietate, pacienții trebuie să se asigure că vor avea condițiile optime pentru un somn neîntrerupt de 7-8 ore, timp necesar disipării efectului medicamentului.

Reacții paradoxale

Ocazional, au fost raportate reacții paradoxale asociate cu utilizarea benzodiazepinelor (vezi pct. 4.8). Aceste reacții pot apărea îndeosebi la copii și vârstnici. Apariția lor impune întreruperea tratamentului.

Categorii speciale de pacienți

Anxiar nu este indicat în tratamentul primar al psihozelor sau al tulburărilor depresive și nu se utilizează în monoterapie pentru tratarea depresiei. Benzodiazepinele pot avea un efect dezinhibitor favorizând actele suicidare la pacienții depresivi. De aceea, în aceste cazuri benzodiazepinele nu se prescriu în cantități mari și nu se utilizează fără un tratament antidepresiv adecvat.

În timpul utilizării benzodiazepinelor depresia preexistentă poate deveni manifestă.

Se recomandă precauție în cazul tratamentului pacienților cu glaucom cu unghi închis.

Pacienții cu funcția renală sau hepatică alterată trebuie frecvent monitorizați, iar dozele lor trebuie ajustate cu atenție în funcție de răspunsul terapeutic. La acești pacienți pot fi suficiente doze mai mici. Aceeași precauție trebuie aplicată și în cazul pacienților vârstnici, debilitați sau cu insuficiență respiratorie cronică. La pacienții cu insuficiență respiratorie trebuie avut în vedere efectul deprimant respirator al benzodiazepinelor (anxietatea și agitația pot reprezenta semne de decompensare ale funcției respiratorii și necesită internarea într-o unitate de terapie intensivă).

La copii, este necesară evaluarea foarte atentă a raportului risc potențial/beneficiu terapeutic înainte de prescrierea medicamentului; administrarea se va face pe perioade cât mai scurte posibil și este necesară o monitorizare atentă pe parcursul tratamentului.

Ca și în cazul tuturor inhibitorilor SNC, utilizarea benzodiazepinelor la pacienții cu insuficiență hepatică severă poate cauza encefalopatie. De aceea, la acești pacienți utilizarea lorazepamului este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Unii pacienți la utilizarea de benzodiazepine au prezentat discrazie sanguină, iar alții creșteri ale enzimelor hepatice. În cazurile în care este nevoie de perioade repetate de tratament, trebuie efectuate evaluări periodice hematologice și ale funcției hepatice.

Cu toate că doar rareori a apărut hipotensiune arterială, benzodiazepinele trebuie administrate cu precauție pacienților în cazul cărora o scădere a tensiunii arteriale ar putea duce la complicații cardio- sau cerebrovasculare. Acest lucru este deosebit de important la pacienții vârstnici.

Pacienții vârstnici trebuie atenționați că, datorită efectului miorelaxant al lorazepamului, există riscul căderii.

Excipienți

Anxiar conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se recomandă asocierea cu alcool, deoarece poate avea loc o potențare a efectului sedativ al benzodiazepinelor; alterarea vigilenței poate face periculoasă conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje.

Benzodiazepinele, inclusiv lorazepamul, produc efecte deprimante aditive la nivelul sistemului nervos central (SNC) în condițiile administrării concomitente cu alte medicamente deprimante ale SNC: barbiturice, antipsihotice, sedative/hipnotice, anxiolitice, antidepressive sedative, analgezice și antitusive opioide, antihistaminice H₁ cu efect sedativ, anticonvulsivante, beta-blocante și anestezice. Creșterea efectului deprimant central poate avea consecințe importante, îndeosebi în cazul conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje.

În cazul utilizării relaxantelor musculare împreună cu lorazepam efectul miorelaxant poate fi crescut.

În cazul utilizării analgezicelor narcotice cu benzodiazepine starea euforică poate deveni mai pronunțată, conducând la intensificarea dependenței psihice.

Compușii care inhibă anumite enzime hepatice (în special enzimele citocromului P450) pot crește efectul benzodiazepinelor. Într-o măsură mai mică, acest lucru este valabil și în cazul benzodiazepinelor care sunt metabolizate exclusiv prin conjugare.

În cazul administrării lorazepamului împreună cu loxapină au fost raportate stupoare excesivă, reducerea semnificativă a ratei respiratorii și, în cazul unui pacient, hipotensiune arterială. În cazul administrării lorazepamului împreună cu clozapină au fost raportate sedare marcată, salivatie excesivă și ataxie.

Administrarea concomitentă de lorazepam și valproat de sodiu, poate determina scăderea clearance-ului și creșterea concentrației plasmatice a lorazepamului. Ca urmare, în aceste cazuri, doza de lorazepam trebuie redusă cu aproximativ 50%.

Administrarea concomitentă de lorazepam și probenecid poate duce la instalarea mai rapidă a efectului sau un efect prelungit al lorazepamului datorită creșterii timpului de înjumătățire și scăderii clearance-ului total. În cazul administrării concomitente cu probenecid, dozele de lorazepam trebuie reduse cu aproximativ 50%.

Administrarea concomitentă de teofilină sau aminofilină poate reduce efectul sedativ al benzodiazepinelor, inclusiv al lorazepamului.

Deoarece la pacienții, care sunt tratați cronic cu alte medicamente, natura și dimensiunea interacțiunilor nu pot fi prezise cu certitudine pentru fiecare caz în parte, este necesară în special la debutul tratamentului o grijă deosebită.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Benzodiazepinele nu trebuie administrate în timpul sarcinii, mai ales în primul și în ultimul trimestru de sarcină. Benzodiazepinele administrate femeilor însărcinate pot dăuna dezvoltării fetale. Mai multe studii au sugerat existența unui risc crescut de malformații congenitale asociat utilizării benzodiazepinelor în timpul primului trimestru de sarcină. La om, probele de sânge din cordonul ombilical au indicat transferul placentar al benzodiazepinelor și al metaboliților glucuronidați ale acestora.

Dacă medicamentul este prescris unei femei aflate în perioada fertilă, aceasta trebuie avertizată să se adreseze medicului pentru a întrerupe medicația, dacă intenționează să rămână gravidă sau crede că este gravidă.

Dacă din motive medicale de urgență, produsul se utilizează în fazele tardive ale sarcinii sau în timpul travaliului în doze mari, datorită acțiunii farmacologice a medicamentului, pot fi anticipate efecte asupra nou-născutului.

Nou-născuții mamelor care înainte de naștere utilizează benzodiazepine în mod cronic, pot prezenta în perioada post-natală fenomene de sevraj. La nou-născuții mamelor tratate cu benzodiazepine în fazele tardive ale sarcinii sau în timpul nașterii, au fost raportate simptome ca hipoactivitate, hipotonie, hipotermie, deprimare respiratorie, apnee, dificultăți la supt și afectarea răspunsului metabolic la frig.

Alăptarea

Există dovezi că lorazepamul, deși în cantități ne semnificative farmacologic, este excretat în laptele matern. Din acest motiv, Anxiar nu trebuie administrat mamelor care alăptează, cu excepția cazurilor în care beneficiul matern așteptat depășește riscul potențial pentru nou-născut. La nou-născuții mamelor tratate cu benzodiazepine au fost observate sedarea și incapacitatea de a suge. Acești copii din cauza efectelor farmacologice (inclusiv sedare și iritabilitate), trebuie ținuti sub observație.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Anxiar are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, ca urmare este contraindicat acestui segment de persoane.

Somnul insuficient poate crește probabilitatea scăderii vigilenței, iar sedarea, amnezia, tulburările de concentrare și alterarea funcției musculare, de asemenea, pot afecta negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Apariția reacțiilor adverse depinde de sensibilitatea individuală a pacientului și de doza administrată. Reacțiile adverse potențiale se observă, de regulă, la inițierea terapiei și cel mai adesea dispar la continuarea ei sau după scăderea dozei.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

- cu frecvență necunoscută: trombocitopenie, agranulocitoză, pancitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

- cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice/anafilactoide, angioedem.

Tulburări endocrine

- cu frecvență necunoscută: sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH).

Tulburări metabolice și de nutriție

- cu frecvență necunoscută: hiponatremie.

Tulburări psihice

- frecvente: confuzie, depresie, demascarea unei stări depresive;
- mai puțin frecvente: modificări ale libidoului, impotență, tulburări de orgasm;
- cu frecvență necunoscută: dezinhibiție, euforie, ideaii suicidare/tentativă de suicid.

Tulburări ale sistemului nervos

Efectele benzodiazepinelor asupra SNC sunt dependente de doză, dozele mari producând o deprimare mai severă a sistemului nervos central.

- foarte frecvente: sedare, somnolență;
- frecvente: ataxie, amețeli, slăbiciune musculară;
- cu frecvență necunoscută:
 - simptome extrapiramidale, tremor, vertigo, dizartrie/vorbire neclară, cefalee, convulsii/crize convulsive; amnezie, comă, tulburări de atenție/concentrare, tulburări de echilibru;
 - reacții paradoxale incluzând anxietate, agitație, ostilitate, agresivitate, furie, tulburări de somn/insomnie, excitație sexuală, halucinații.

Tulburări oculare

- cu frecvență necunoscută: tulburări vizuale (inclusiv diplopie și vedere încețoșată).

Tulburări vasculare

- cu frecvență necunoscută: hipotensiune arterială, scăderea tensiunii arteriale.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

- cu frecvență necunoscută:
 - deprimare respiratorie, apnee, agravarea apneei în somn (gradul deprimării respiratorii cauzate de benzodiazepine este dependentă de doză, dozele mari producând o deprimare mai severă);
 - agravarea bolii pulmonare obstructive cronice.

Tulburări gastro-intestinale

- mai puțin frecvente: greață;
- cu frecvență necunoscută: constipație.

Tulburări hepatobiliare

- cu frecvență necunoscută: creșterea valorii bilirubinei, icter, creșterea valorilor transaminazelor hepatice și a fosfatazei alcaline.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- cu frecvență necunoscută: reacții alergice cutanate, alopecie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- foarte frecvente: fatigabilitate;
- frecvente: astenie;
- cu frecvență necunoscută: hipotermie.

În timpul terapiei cu benzodiazepine poate deveni manifestă o stare depresivă preexistentă.

La doze terapeutice pot să apară amnezie anterogradă tranzitorie sau tulburări de memorie, iar în cazul dozelor mai mari, riscul crește (vezi pct. 4.4).

Ocazional s-au raportat reacții paradoxale ca neliniște, agitație, iritabilitate, agresivitate, iluzii, furie, coșmaruri, halucinații, psihoze și comportament inadecvat. Apariția unor asemenea reacții este mai probabilă la copii și vârstnici (vezi pct. 4.4).

Utilizarea (chiar și în doze terapeutice) poate duce la apariția unei dependențe fizice sau psihice, iar întreruperea tratamentului poate rezulta apariția sindromului de abstenență sau a fenomenului de rebound (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În abordarea terapeutică a supradozajului cu orice medicament, trebuie să se aibă în vedere faptul că este posibil să fi fost administrate mai multe medicamente. În perioada de supraveghere post-marketing au fost raportate predominant cazuri de supradozaj în combinație cu alcool și/sau alte medicamente.

Simptomatologie

Supradozajul cu benzodiazepine se manifestă, de obicei, prin deprimarea sistemului nervos central în grade diferite, de la somnolență până la comă. În cazurile ușoare, simptomele includ somnolență, confuzie mentală și letargie, în timp ce în cazurile mai grave, în special în cazul asocierii cu alte medicamente deprimante ale SNC sau alcool, simptomele pot include dizartrie, ataxie, reacții paradoxale, hipotonie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie, deprimare cardiovasculară, comă și, în foarte rare cazuri, deces.

Abordare terapeutică

Dacă există risc de aspirație, inducerea emezei nu este recomandată. Dacă ingestia este recentă, se vor provoca vărsături și lavaj gastric. În continuare, trebuie asigurate măsuri generale de susținere, monitorizarea semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului. Dacă golirea stomacului nu poate aduce nici un avantaj terapeutic, trebuie administrat cărbune activat pentru a reduce absorbția.

Hipotensiunea arterială poate fi tratată cu substituenți de volum plasmatic.

Lorazepamul este slab dializabil. Lorazepam-glucuronidul, metabolitul inactiv al lorazepamului, este ușor dializabil.

La pacienții spitalizați, administrarea flumazenilului poate fi utilă pentru diagnosticul și/sau tratamentul supradozajului cu benzodiazepine. Înainte de utilizare trebuie consultate informațiile complete de prescriere ale acestui produs. Medicii trebuie să fie conștienți de faptul că, mai ales la pacienții aflați sub tratament cronic cu benzodiazepine, și în cazurile de supradozaj cu antidepressiv triciclice, utilizarea flumazenilului poate provoca convulsii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anxiolitice, derivați de benzodiazepină, codul ATC: N05BA06.

Lorazepamul aparține clasei 1-4 benzodiazepine. Prezintă efecte anxiolitice, miorelaxante, sedative, hipnotice și anticonvulsivante. Benzodiazepinele acționează ca agoniști ai receptorilor benzodiazepinici, potențând acțiunea GABA și modulând, astfel, deschiderea canalelor de clor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Lorazepamul se absoarbe aproape complet din tractul gastro-intestinal. Concentrația plasmatică maximă se atinge în 2 ore.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 1,3 l/kg. La concentrații relevante clinic lorazepamul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 90%.

Concentrațiile de lorazepam și de produs conjugat găsite în LCR sunt semnificativ mai mici, decât concentrațiile plasmatică simultane (în medie mai puțin de 5% din concentrațiile plasmatică respective).

Lorazepam și lorazepam-glucuronid traversează bariera placentară și ajung în circulația fetală și în lichidul amniotic.

Lorazepamul și forma glucuronoconjugată trec într-o măsură mai mică în laptele matern: aproximativ 13% din concentrația maximă serică maternă pentru lorazepam și 20% pentru glucuronoconjugat.

Metabolizare

Lorazepamul este metabolizat prin glucuronoconjugare, formându-se un glucuronid farmacologic inactiv. Nu se formează metaboliți activi importanți.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 12 ore. Există un risc minim de acumulare excesivă.

În primele zile de viață ale copilului timpul de înjumătățire poate fi de 2 - 4 ori mai mare decât cel matern. Cu excepția acestor prime zile de viață, timpul de înjumătățire nu prezintă variații semnificative dependente de vârstă.

Insuficiență renală

În insuficiența renală absorbția, clearance-ul și eliminarea lorazepamului sunt practic neschimbate, dar eliminarea glucuronidului inactiv farmacologic este încetinită considerabil. Cu creșterea insuficienței renale și acumularea glucuronidului de lorazepam, eliminarea biliară crește.

Hemodializa nu a avut practic nici un efect asupra farmacocineticii lorazepamului neconjugat, cu toate acestea, glucuronidul inactiv, a fost eliminat în mare măsură din plasmă.

Insuficiență hepatică

Clearance-ul lorazepamului nu este influențat semnificativ de bolile hepatice (hepatita, ciroza).

Tulburări severe ale funcției hepatice pot duce însă la o prelungire a timpului de înjumătățire.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Studiile de toxicitate acută la animale nu au arătat sensibilitate specifică pentru administrarea orală (la om, vezi pct. 4.9).

Toxicitate subcronică și cronică

În studiile de toxicitate cronică lorazepamul a fost administrat la șobolani (80 săptămâni) și câini (12 luni) pe cale orală. Probele histopatologice, hematologice și examinările oftalmologice precum și modificările funcționale organice, chiar și la doze mari nu au fost aproape deloc sau nesemnificativ modificate, respectiv nerelevante biologic.

Genotoxicitate, carcinogenitate

Lorazepamul a fost supus într-o măsură limitată probelor de mutagenitate. Testele de până acum au fost negative. În studiile efectuate pe șobolani și șoareci, după administrarea orală de lorazepam nu s-a găsit nici o dovadă de potențial tumorigen.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Studiile privind efectele lorazepamului asupra dezvoltării embrionare și fetale, și a performanței reproductive au fost făcute la iepuri, șobolani și șoareci. În cadrul acestor teste au existat indicii asupra existenței efectelor teratogene sau a tulburărilor de reproducere.

Studiile experimentale au arătat un comportament anormal al puilor mamelor expuse timp îndelungat la benzodiazepine.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină PH 102
Polacrilin de potasiu
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 25 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105, 540306 Târgu-Mureș, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12633/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .