

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: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 88,0 mg.

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 simptomatic, de scurtă durată al anxietății, inclusiv al stărilor de anxietate asociate cu depresie, tensiunii și a stărilor de agitație, și al tulburărilor de somn asociate;
- sedare înaintea intervențiilor cu scop diagnostic, înainte și după intervenții chirurgicale generale sau dentare.

Nu toate stările de anxietate, de tensiune și de agitație sau tulburările de somn necesită terapie medicamentoasă. Adeseori, ele sunt o expresie a unei boli fizice sau psihice și pot fi gestionate prin alte măsuri sau prin tratamentul afecțiunii de bază. În general, stările de anxietate sau de tensiune asociate stresului cotidian nu necesită tratament anxiolitic.

Utilizarea lorazepamului ca hipnotic este justificată numai dacă se dorește în același timp obținerea efectelor benzodiazepinice diurne.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozarea și durata tratamentului trebuie să fie ajustate individual în funcție de simptome și de boala de bază. Riscul de dependență crește direct proporțional cu doza și durata tratamentului. Principiul aplicat este de a utiliza cea mai mică doză eficientă posibilă, pentru cel mai scurt timp posibil fără a depăși doza maximă recomandată și trebuie reevaluat frecvent necesitatea continuării tratamentului (vezi pct. 4.4).

Înteruperea bruscă sau reducerea rapidă a dozei de lorazepam după utilizarea pe termen lung poate provoca simptome de sevraj care pun viața în pericol și/ sau cauzează fenomene de revenire/ recidivă. Prin urmare, medicamentul trebuie întrerupt sau doza trebuie redusă treptat (vezi pct. 4.4).

Dacă este necesară, creșterea dozelor de lorazepam trebuie făcută cu atenție pentru a evita apariția reacțiilor adverse. Când sunt necesare doze mai mari, trebuie crescută mai întâi doza administrată seara.

Durata utilizării

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Indicația terapeutică trebuie reevaluată regulat, mai ales în cazul absenței simptomelor. În cazul bolilor acute, utilizarea lorazepamului trebuie limitată la doze unice sau la câteva zile. În cazul bolilor cronice, durata de utilizare depinde de evoluția bolii. După două săptămâni de administrare zilnică medicul trebuie să reducă treptat doza pentru a determina dacă tratamentul cu lorazepam mai este necesar.

Trebuie avut în vedere faptul că, după o perioadă mai lungă de administrare (peste 1 săptămână) și întreruperea bruscă a tratamentului sau reducerea rapidă a dozei de lorazepam, tulburările de somn, stările de anxietate și de tensiune, neliniștea interioară și agitația pot să reapară temporar cu o intensitate crescută. De aceea, tratamentul nu trebuie întrerupt brusc, ci întotdeauna cu reducerea treptată a dozei.

Adulți

Principiul aplicabil este de a menține doza cât mai mică posibil.

Tratamentul stărilor de anxietate, de tensiune și de agitație

Doza uzuală recomandată este de 0,5-2,5 mg lorazepam pe zi, administrată fracționat în 2-3 doze sau sub formă de doză unică seara. În cazuri individuale, în special în mediu spitalicesc, doza zilnică poate fi crescută până la un maxim de 7,5 mg, ținând cont de toate recomandările de precauție.

Tulburări de somn produse de stările de anxietate, de tensiune și de agitație

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

Ca sedativ înaintea intervențiilor cu scop diagnostic, înainte și după intervenții chirurgicale

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

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta peste 6 ani

La copii, doza trebuie redusă corespunzător; nu trebuie depășită doza unică de 0,5-1 mg (0,05 mg/kg corp) lorazepam.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Datorită formei farmaceutice, nu se recomandă administrarea Anxiar la copii cu vârsta sub 6 ani (vezi pct. 4.3).

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 (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică dozele trebuie ajustate cu atenție, în funcție de reactivitatea individuală. La acești pacienți pot fi suficiente doze mai mici.

Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă este contraindicată.

Mod de administrare

Comprimatele se administrează între mese, 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.

Antecedente de dependență față de benzodiazepine.

Lorazepam poate fi utilizat numai cu prudență specială în:

- Miastenia gravis
- Ataxie spinală și cerebeloasă
- Intoxicație acută cu alcool
- Intoxicație acută cu medicamente cu acțiune deprimantă centrală (de exemplu, somnifere, analgezice, neuroleptice, antidepresive și litiu)
- Tulburări ale funcției respiratorii (de exemplu, sindrom de apnee în somn, boală pulmonară obstructivă cronică, insuficiență respiratorie gravă)
- Insuficiență hepatică gravă (risc de encefalopatie)

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu trebuie tratați cu lorazepam, cu excepția cazului în care există o indicație strictă de sedare înainte de intervenții cu scop diagnostic, precum și înainte și după intervenții chirurgicale.

Nu se recomandă administrarea Anxiar la copii cu vârsta sub 6 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscuri legate de utilizarea concomitentă cu opioidele

Utilizarea concomitentă a lorazepamului și a opioidelor poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă de medicamente sedative precum benzodiazepinele cu opioide este adecvată numai la pacienții pentru care nu există opțiuni alternative de tratament. Cu toate acestea, în cazul în care se consideră necesară prescrierea concomitentă de lorazepam cu opioide, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi și recomandarea generală privind dozele de la pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare. În acest context, se recomandă cu insistență informarea pacienților și a persoanelor care îi îngrijesc (dacă este cazul) cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

La pacienții depresivi, trebuie prevăzută posibilitatea apariției sau intensificării simptomelor depresive. La acești pacienți, tratamentul cu benzodiazepine poate demasca tendințe suicidale; acesta nu trebuie administrat fără un tratament antidepresiv adecvat.

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

Deși lorazepam aparține clasei de benzodiazepine cu un timp de înjumătățire mediu-lung, pot apărea efecte de mahmureală atunci când este utilizat ca hipnotic, în special la doze mai mari și o durată prea scurtă a somnului. Prin urmare, trebuie să se asigure un somn suficient de lung (aproximativ 7-8 ore).

În plus, pacienții ar trebui să primească instrucțiuni comportamentale precise pentru viața de zi cu zi, ținând cont de situația lor de viață specifică (de exemplu, profesia).

Lorazepam trebuie utilizat cu precauție în ataxia spinală cerebrală.

Toleranță

Există dovezi privind dezvoltarea toleranței la efectele sedative ale benzodiazepinelor.

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 dintre beneficiul terapeutic și riscul de obișnuință și dependență. O utilizare pe termen lung a lorazepamului nu este recomandată (vezi pct. 4.8).

Sindromul de abținere, fenomenul de rebound

Riscul de apariție a simptomelor de sevraj crește odată cu durata de utilizare și cu doza. De obicei, aceste simptome pot fi evitate prin reducerea treptată a dozei.

Chiar și după o perioadă de tratament de numai câteva zile cu administrare zilnică de lorazepam, pot apărea simptome de sevraj (de exemplu, tulburări de somn, creșterea numărului de vise) după întreruperea tratamentului, mai ales dacă aceasta se face brusc.

Întreruperea bruscă sau reducerea rapidă a dozei de lorazepam după o utilizare continuă poate provoca simptome de sevraj care pot pune în pericol viața. Acestea pot varia de la disforie ușoară și insomnie până la un sindrom sever care poate include crampe abdominale și musculare, vărsături, transpirații, tremor și convulsii. Simptomele de sevraj acut mai severe, inclusiv reacțiile care pun viața în pericol, includ delirium tremens, depresie, halucinații/delir, manie, psihoză, convulsii și suicid. Convulsiile/crisele convulsive pot fi mai frecvente la pacienții cu tulburări convulsive preexistente sau la pacienții care iau alte medicamente care scad pragul convulsivant, cum ar fi antidepressivul.

În plus, au fost raportate și următoarele simptome: cefalee, anxietate, agitație, confuzie și iritabilitate, fenomene de tip rebound, disforie, amețeli, pierderea simțului realității, tulburări de comportament, percepție exagerată a sunetelor, tinitus, amorțeală și furnicături la nivelul membrilor, hipersensibilitate la lumină, zgomot și atingere, tulburări de percepție, mișcări involuntare, greață, pierderea poftei de mâncare, diaree, atacuri de panică, crampe abdominale, mialgie/ dureri musculare, agitație, palpitații, tahicardie, amețeli, reflexe exagerate, pierderi de memorie pe termen scurt și hipertermie.

Anxietatea, stările de tensiune, precum și agitația și neliniștea interioară pot reveni cu o intensitate crescută (fenomene de rebound).

Abuz

Lorazepamul are un potențial de abuz. Pacienții cu antecedente de abuz de droguri și/sau alcool sunt deosebit de expuși riscului. Abuzul de droguri este un risc cunoscut al benzodiazepinelor și pacienții trebuie monitorizați corespunzător atunci când primesc lorazepam.

Atenție, benzodiazepinele pot fi furate.

Au fost raportate cazuri de deces prin supradozaj atunci când benzodiazepinele sunt utilizate în mod abuziv împreună cu alte medicamente care deprimă SNC, inclusiv opioide, alte benzodiazepine, alcool și/sau substanțe ilicite. Aceste riscuri trebuie luate în considerare atunci când se prescrie sau se eliberează lorazepam. Pentru a reduce aceste riscuri, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar pacienții trebuie informați cu privire la depozitarea și eliminarea corectă a medicamentelor neutilizate pentru a preveni sustragerea acestora (de exemplu, de către prieteni și rude).

Au fost raportate reacții anafilactice/anafilactoide severe ca urmare a folosirii benzodiazepinelor. După administrarea 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 suplimentare, 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, poate să apară obstrucția căilor aeriene iar aceasta poate fi fatală. La pacienții care au prezentat angioedem în urma utilizării de benzodiazepine, tratamentul cu acest tip de medicament nu trebuie reluat.

Amnezie anterogradăAu 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 înainte 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 dispării efectului medicamentului.

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 antidepressiv adecvat. În timpul utilizării benzodiazepinelor depresia preexistentă poate deveni manifestă.

La începutul tratamentului, medicul curant trebuie să verifice reacția individuală a pacientului la medicament, pentru a putea recunoaște cât mai repede orice supradozaj relativ. Acest lucru este valabil mai ales în cazul copiilor, al pacienților în vârstă și al pacienților cu o stare generală afectată. Acești pacienți pot fi mai sensibili la efectele lorazepamului și trebuie monitorizați mai atent în timpul tratamentului.

Ocazional, au fost raportate reacții paradoxale asociate cu utilizarea benzodiazepinelor (vezi pct. 4.8). Aceste reacții pot apărea îndeosebi la copii și vârstnici. Dacă apar reacții paradoxale, tratamentul cu lorazepam trebuie întrerupt.

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici, lorazepamul trebuie utilizat cu prudență din cauza riscului de sedare și/sau slăbiciune musculară, ceea ce poate duce la un risc crescut de căderi, cu consecințe grave la această grupă de pacienți. La pacienții vârstnici, doza trebuie redusă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică și renală

Deși biodisponibilitatea și metabolizarea lorazepamului nu sunt modificate în mod semnificativ în caz de disfuncție renală și sunt modificate semnificativ doar în caz de disfuncție hepatică severă, se recomandă prudență din cauza sensibilității crescute observate deseori la efectele acestor medicamente; același lucru este valabil și la pacienții vârstnici care prezintă un risc crescut de cădere.

Ca și în cazul tuturor benzodiazepinelor, utilizarea lorazepamului poate agrava encefalopatia hepatică. Prin urmare, lorazepamul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau encefalopatie hepatică.

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.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În cazul utilizării de benzodiazepine, inclusiv lorazepam, concomitent cu alte medicamente care au efecte deprimante asupra nivelului sistemului nervos central (SNC) (de exemplu: neuroleptice, sedative/hipnotice, anxiolitice, antiepileptice, antidepressive, analgezice opioide, antihistaminice cu efect sedativ, beta-blocante și anestezice), precum și cu alcool, poate exista o potențare reciprocă a efectelor deprimante centrale. Creșterea efectului deprimant central poate avea consecințe importante, îndeosebi în cazul conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje.

Opioide

Utilizarea concomitentă de medicamente sedative precum benzodiazepine cu opioide crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza unui efect aditiv de deprimare centrală. Dozele și durata utilizării concomitente trebuie să fie limitate (vezi pct. 4.4).

Efectul relaxantelor musculare și al analgezicelor poate fi crescut la administrarea împreună cu lorazepam.

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 clozapină au fost raportate sedare marcată, salivă 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 un timp îndelungat cu alte medicamente, natura și intensitatea interacțiunilor nu pot fi prezise cu certitudine pentru fiecare caz în parte, este necesară prudență deosebită, în special la inițierea tratamentului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Benzodiazepinele, inclusiv lorazepam, nu trebuie administrate în timpul sarcinii. Deoarece nu există suficientă experiență privind utilizarea lorazepam în timpul sarcinii, administrarea acestuia la femeile gravide trebuie evitată.

Studiile publicate au sugerat existența unui risc crescut de malformații congenitale asociat utilizării benzodiazepinelor în timpul primului trimestru de sarcină. Sunt disponibile rapoarte de caz privind malformații și retard mintal la copii expuși în perioada prenatală după supradoze și intoxicații.

Dacă medicamentul este prescris unei femei aflate la vârsta fertilă, aceasta trebuie avertizată să se adreseze imediat medicului dacă intenționează să rămână însărcinată sau crede că este însărcinată în timpul tratamentului cu lorazepam, urmând ca medicul să decidă dacă trebuie să întrerupă tratamentul.

Nou-născuții mamelor care înainte de naștere utilizează benzodiazepine timp de câteva săptămâni sau mai mult, 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, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie, apnee, dificultăți la supt și afectarea răspunsului metabolic la frig (așa-numitul „floppy infant syndrome”). Vezi pct. 5.2 și 5.3.

Alăptarea

Deoarece lorazepamul trece în laptele matern, nu trebuie utilizat în timpul alăptării, cu excepția cazurilor în care beneficiul matern așteptat depășește riscul potențial pentru nou-născut (vezi pct. 5.2). La nou-născuții mamelor tratate cu benzodiazepine au fost observate sedarea și incapacitatea de a suge. Acești copii trebuie ținuti sub observație din cauza efectelor farmacologice (de exemplu, sedare și iritabilitate).

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

Chiar și atunci când este utilizat conform instrucțiunilor, lorazepam poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, în special în combinație cu alcoolul.

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. Prin urmare, trebuie evitată conducerea vehiculelor, folosirea utilajelor sau alte activități periculoase până când s-a demonstrat că reactivitatea pacientului nu este afectată de lorazepam. În fiecare caz în parte, decizia va fi luată de medicul curant, ținând cont de reacția individuală și dozele respective.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse se observă, de regulă, la inițierea tratamentului, la administrarea în doze prea mari și la grupele de pacienți specificate la pct. 4.3 și 4.4. Acestea pot dispărea spontan la continuarea tratamentului sau după reducerea 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 ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice			
			Trombocitopenie, agranulocitoză, pancitopenie
Afecțiuni psihiatrice			
			Abuzul de medicamente, dependența de medicamente
Tulburări oculare			
			Tulburări vizuale (inclusiv diplopie și vedere încetoșată).
Tulburări ale sistemului nervos			
Sedare, fatigabilitate, somnolență	Ataxie, confuzie, depresie, demascarea unei stări depresive, vertij	Modificări ale libidoului, impotență, reducere a orgasmului	Prelungire a timpului de reacție, simptome extrapiramidale, tremor, amețeli, dizartrie/vorbire neclară, cefalee, convulsii/crize convulsive; amnezie, dezinhibiție, euforie,

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
			comă, ideaii suicidare/ tentative de suicid, tulburări de atenție/ concentrare redusă, tulburări de echilibru, reacții paradoxale, de exemplu anxietate, agitație, excitație, ostilitate, agresivitate (dușmănie, agresiune, furie), tulburări de somn / insomnie, excitație sexuală, halucinații. Dacă apar astfel de reacții, tratamentul trebuie întrerupt.
Tulburări cardiace			
			Hipotensiune arterială, scădere ușoară a tensiunii arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
			Deprimare respiratorie (gradul deprimării este dependent de doză), apnee, agravare a apneei în somn, agravare a bolii pulmonare obstructive
Tulburări gastro-intestinale			
		Greață	Constipație
Tulburări hepatobiliare			
			Creștere a valorii bilirubinei, icter, creștere a valorilor transaminazelor hepatice, creștere a valorii fosfatazei alcaline
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
			Reacții alergice cutanate, alopecie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
	Slăbiciune musculară, oboseală		Reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice/ anafilactoidice, angioedem, sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH), hiponatremie, hipotermie, sindrom de sevraj

Benzodiazepinele provoacă o deprimare a SNC dependentă de doză. Dacă apar reacții paradoxale, tratamentul cu lorazepam trebuie întrerupt definitiv.

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).

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 la:
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În principiu, trebuie să se ia întotdeauna în considerare posibilitatea unei intoxicații multiple, de exemplu, dacă se iau mai multe medicamente cu intenție suicidală. În perioada de supraveghere după punerea pe piață au fost raportate cazuri de supradozaj cu lorazepam, în principal 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 pot include: amețeli, somnolență, confuzie, letargie, ataxie, disartrie, reacții paradoxale, hipotonie musculară și scădere a tensiunii arteriale. În caz de intoxicație severă simptomele pot include: deprimare centrală respiratorie și circulatorie, pierdere a cunoștinței și, în foarte rare cazuri, deces (este necesară monitorizare intensivă!). În faza de declin a intoxicației s-au observat stări de agitație severă.

Abordare terapeutică

Se recomandă măsuri generale de susținere și tratament simptomatic; funcțiile vitale trebuie monitorizate. Inducerea emezei nu este recomandată din cauza riscului de aspirație. Lavajul gastric poate fi indicat dacă ingestia este recentă sau la pacienții cu semne de intoxicație. Administrarea de cărbune activat poate limita, de asemenea, absorbția. Se recomandă ventilație asistată în caz de insuficiență respiratorie. Hipotensiunea arterială poate fi tratată cu substituenți de volum plasmatic.

Deși în cazuri severe se poate utiliza ca antidot flumazenil, antagonist specific al benzodiazepinelor, acesta este doar o componentă a gestionării medicale complete a supradozajului. În acest context, pot apărea convulsii. Lorazepamul este slab dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Lorazepamul este o substanță psihotropă care aparține clasei 1-4 benzodiazepine, cu proprietăți de reducere a stresului, agitației și anxietății, precum și efecte sedative și hipnotice. În plus, lorazepam prezintă efecte de reducere a tonusului muscular și anticonvulsivante.

Lorazepamul are afinitate foarte mare pentru receptorii benzodiazepinici specifici din sistemul nervos central. Acești receptori benzodiazepinici sunt în strânsă asociere funcțională cu receptorii pentru neurotransmițătorul inhibitor acid gama aminobutiric (GABA). După legarea de receptorul benzodiazepinic, lorazepamul crește efectul inhibitor al transmisiei GABA-ergice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, lorazepamul se absoarbe repede și aproape complet din tractul gastro-intestinal. La o doză de 2 mg, durata medie de absorbție măsurată variază între 10,8 și 40,4 minute.

În cazul administrării a 2 sau 4 mg lorazepam, datele privind valorile medii ale C_{max} măsurate la interval de 1 până la 2,5 ore variază între 16,9 și 27,6 ng/ml și, respectiv, 51,3 și 58 ng/ml.

Dacă se administrează 2 mg lorazepam pe cale orală, valoarea determinată pentru biodisponibilitate este de 94,1% în comparație cu administrarea i.v.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 1,3 l/kg. La concentrații relevante clinic lorazepamul se leagă de proteinele plasmatică. Lorazepamul se leagă în principal de albumină în proporție de 80,4 până la 93,2%, iar metabolitul principal, lorazepam-glucuronid, în proporție de 65 până la 70%.

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 aproape complet, prin glucuronoconjugare. Principalul metabolit format este un glucuronid farmacologic inactiv în experimentele efectuate la animale. Nu se formează metaboliti activi importanți.

După administrarea intramusculară a 4 mg lorazepam, concentrația de glucuronid, care se formează cu un timp de înjumătățire de aproximativ 3,8 ore, poate fi măsurată în câteva minute. Concentrația acestui metabolit ajunge după 4 ore la o valoare de platou care este menținută timp de aproximativ 8 ore.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru lorazepam este cuprins între 12 și 16 ore, iar pentru glucuronid este cuprins între 12,9 și 16,2 ore.

La administrarea a 3 mg lorazepam/zi, concentrația la starea de echilibru a fost atinsă după 2 până la 3 zile. Concentrația minimă la starea de echilibru a fost în medie de 25,3 ng/ml, dar s-au constatat diferențe interindividuale foarte mari (17,1-43,8 ng/ml). Comparația între timpul de înjumătățire măsurat după o singură doză și cel măsurat în faza de eliminare completă (14,9 ore față de 14,2 ore) indică faptul că lorazepamul nu inhibă și nici nu induce degradarea sa. Raportul de acumulare (valoarea ASC în ziua 8 / valoarea ASC în ziua 1) s-a dovedit a fi de 1,88.

După administrarea a 2 mg de ¹⁴C-lorazepam, 87,8% din compusul radioactiv a fost găsit în urină la 120 ore și 6,6% în materiile fecale. Mai puțin de 0,5% din doză se excretă în urină sub formă de lorazepam nemodificat. Principalul metabolit în urina acumulată în 120 ore este glucuronidul (74,5% din doză).

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

Insuficiență renală

În insuficiență renală absorbția, clearance-ul și eliminarea lorazepamului sunt practic neschimbate, dar eliminarea glucuronidului inactiv farmacologic este încetinită considerabil. Odată cu agravarea insuficienței renale și acumularea de lorazepam-glucuronid, eliminarea biliară crește.

Hemodializa nu a avut practic niciun efect asupra farmacocineticii lorazepamului neconjugat, dar 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 plasmatică prin eliminare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

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

Toxicitate subcronică și cronică

În cadrul studiilor 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 nerelevant biologic.

Genotoxicitate, carcinogenitate

Lorazepamul a fost supus într-o măsură limitată probelor de mutagenitate. Testele efectuate până în prezent au fost negative. În studiile efectuate la șobolani și șoareci, după administrarea orală de lorazepam nu s-a găsit nicio 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 nu 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

Ianuarie 2026

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