

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lorazepam TZF, 0,5 mg, tabletki

Lorazepam TZF, 1 mg, tabletki

Lorazepam TZF, 2,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lorazepam TZF, 0,5 mg

Każda tabletka zawiera 0,5 mg lorazepamu (*Lorazepamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 24 mg/tabletkę.

Lorazepam TZF, 1 mg

Każda tabletka zawiera 1 mg lorazepamu (*Lorazepamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 48 mg/tabletkę.

Lorazepam TZF, 2,5 mg

Każda tabletka zawiera 2,5 mg lorazepamu (*Lorazepamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 120 mg/tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Lorazepam TZF, 0,5 mg:

Biała lub prawie biała, okrągła, płaska tabletka. Średnica wynosi 4,5 mm.

Lorazepam TZF, 1 mg:

Biała lub prawie biała, okrągła, płaska tabletka z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym numerem „1” po drugiej stronie. Średnica wynosi 6 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Lorazepam TZF, 2,5 mg:

Biała lub prawie biała, okrągła, płaska tabletka z linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym numerem „2.5” po drugiej stronie. Średnica wynosi 8 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Objawowe, krótkotrwałe leczenie stanów lękowych, napięcia i pobudzenia, zaburzeń snu spowodowanych tymi stanami.
- Premedykacja przed zabiegami diagnostycznymi oraz przed i po zabiegach chirurgicznych.

Uwaga:

Leczenie lorazepamem nie jest wymagane w przypadku wszystkich stanów związanych z lękiem, napięciem i pobudzeniem czy zaburzeniami snu. Często są to objawy choroby somatycznej lub psychicznej, które można leczyć innymi metodami lub poprzez leczenie choroby podstawowej. Niepokój i napięcie związane ze stresem dnia codziennego z reguły nie wymagają stosowania leków uspokajających. Stosowanie lorazepamu jako leku

nasennego wydaje się uzasadnione tylko wtedy, gdy efekt działania benzodiazepin jest jednocześnie pożądany w ciągu dnia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie i czas stosowania należy dostosować do indywidualnej odpowiedzi na leczenie, wskazania i nasilenia choroby. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie jak najkrótszy czas leczenia.

Leczenie stanów lękowych, napięcia i pobudzenia oraz zaburzeń snu spowodowanych tymi stanami

Dawka dobową wynosi zazwyczaj od 0,5 do 2,5 mg lorazepamu, podawana w 2 do 3 pojedynczych dawkach podzielonych lub jednorazowo wieczorem około pół godziny przed snem, jeśli lek stosowany jest głównie w związku z zaburzeniami snu wymagającymi leczenia.

Dawkę dobową można zwiększyć maksymalnie do 7,5 mg, biorąc pod uwagę wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności, zwłaszcza w warunkach szpitalnych.

Premedykacja przed zabiegami diagnostycznymi oraz przed i po zabiegach chirurgicznych

1 do 2,5 mg lorazepamu wieczorem przed zabiegiem i (lub) 2 do 4 mg około 1 do 2 godzin przed zabiegiem. Po zabiegu 1 do 2,5 mg w odpowiednich odstępach czasu.

Dzieci i młodzież

Dawkę należy odpowiednio zmniejszyć. Nie należy przekraczać pojedynczych dawek od 0,5 do 1 mg i 0,05 mg/kg masy ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni

Początkową całkowitą dawkę dobową należy zmniejszyć o około 50% u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych. Dawkę należy dostosować do potrzeb i indywidualnej tolerancji pacjenta (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy ostrożnie dostosować do indywidualnej odpowiedzi na leczenie.

Lorazepam jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby mogą wymagać zmniejszenia dawek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Badania farmakokinetyczne wskazują, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z reguły nie ma konieczności zmniejszenia dawkowania lorazepamu.

Uwaga

Produkty lecznicze zawierające lorazepam są dostępne w różnych postaciach farmaceutycznych i różnych mocach.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować popijając płynem, niezależnie od posiłków.

Jeśli produkt leczniczy Lorazepam TZF jest stosowany w leczeniu zaburzeń snu, produktu leczniczego nie należy stosować na pełny żołądek. Stosowanie produktu leczniczego na pełny żołądek może spowodować opóźnione działanie leku, i w konsekwencji przesunięcie jego działania na następny dzień.

Tabletki Lorazepam TZF, 1 mg i Lorazepam TZF, 2,5 mg można podzielić na równe dawki.

Stosowanie lorazepamu należy ograniczyć do podawania pojedynczych dawek lub stosowania go tylko przez kilka dni w przypadku ostrej choroby. Czas stosowania w chorobie przewlekłej zależy od jej przebiegu.

Po 2 tygodniach codziennego podawania leku, należy stopniowo zmniejszać dawkę aby ustalić, czy leczenie lorazepamem jest nadal wskazane. Leczenia nie należy przerywać nagle, tylko poprzez stopniowe

zmniejszanie dawki. Po dłuższym okresie stosowania (powyżej 1 tygodnia) nagłe odstawienie leku może spowodować przejściowe nasilenie zaburzeń snu, lęku, niepokoju wewnętrznego lub pobudzenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne benzodiazepiny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z uzależnieniem w wywiadzie.
- Miastenia (*Myasthenia gravis*).
- Ataksja rdzeniowa i mózdkowa.
- Ostre zatrucie alkoholem lub lekami działającymi depresyjnie na OUN (np. leki nasenne lub przeciwbólowe, neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne i sole litu).
- Zaburzenia czynności układu oddechowego (np. zespół bezdechu sennego, przewlekła obturacyjna choroba płuc).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat nie powinni być leczeni lorazepamem, z wyjątkiem premedykacji przed zabiegami diagnostycznymi oraz przed i po zabiegu chirurgicznym. Nie zaleca się stosowania lorazepamu u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko wynikające z jednoczesnego stosowania opioidów

Jednoczesne stosowanie lorazepamu i opioidów może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na te zagrożenia, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne leki, np. lorazepam, z opioidami powinno być zarezerwowane dla pacjentów, w przypadku których nie są dostępne inne możliwości leczenia. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu lorazepamu jednocześnie z opioidami należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a okres leczenia powinien być w miarę możliwości jak najkrótszy (patrz także ogólne zalecenia dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. Z tego względu zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów (w stosownych przypadkach), aby byli świadomi tych objawów (patrz punkt 4.5).

Benzodiazepiny u pacjentów z depresją mogą powodować nasilenie objawów depresji lub ujawnić skłonności samobójcze. Dlatego u tych pacjentów benzodiazepiny nie powinny być stosowane bez odpowiedniego leczenia przeciwdepresyjnego.

Na początku leczenia lekarz prowadzący powinien monitorować odpowiedź pacjenta na produkt leczniczy, aby najszybciej jak to możliwe wykryć potencjalne przedawkowanie. Dotyczy to w szczególności dzieci, pacjentów w podeszłym wieku i osłabionych. Pacjenci ci mogą silniej reagować na działanie lorazepamu i dlatego powinni być częściej kontrolowani w trakcie leczenia.

Mimo że zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na biodostępność i metabolizm lorazepamu, a tylko ciężkie zaburzenia czynności wątroby mają istotny wpływ na biodostępność i metabolizm lorazepamu, należy zachować ostrożność ze względu na często obserwowaną zwiększoną wrażliwość na ten lek. Środki ostrożności należy zastosować również u pacjentów w podeszłym wieku, u których występuje zwiększone ryzyko upadków.

Stosowanie lorazepamu w leczeniu bezsenności, zwłaszcza w przypadku podawania dużych dawek i niewystarczającej ilości snu, może wywołać nie pamięć następczą, mimo że należy on do benzodiazepin o średnim okresie półtrwania. Dlatego pacjent powinien mieć zapewniony 7-8 godzinny nieprzerwany sen. Ponadto pacjenci powinni otrzymać dokładne instrukcje dotyczące zachowania w codziennym życiu, z uwzględnieniem ich konkretnej sytuacji (np. zawodu).

Podczas stosowania benzodiazepin sporadycznie zgłaszano występowanie reakcji paradoksalnych (patrz punkt 4.8). Ich wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u dzieci i osób w podeszłym wieku. W przypadku wystąpienia reakcji paradoksalnych, leczenie lorazepamem należy przerwać.

Podobnie jak wszystkie benzodiazepiny, lorazepam może spowodować zaostrzenie encefalopatii wątrobowej. Dlatego u pacjentów z encefalopatią wątrobową należy zachować ostrożność podczas stosowania lorazepamu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Lorazepam należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko sedacji i (lub) osłabienia mięśni, co może w tej populacji zwiększać ryzyko upadków i poważnych tego następstw. U pacjentów w podeszłym wieku należy stosować zmniejszoną dawkę (patrz punkt 4.2).

Ostrzeżenia

Stosowanie benzodiazepin, w tym lorazepamu, może powodować depresję oddechową, która może doprowadzić do zgonu.

Stosowanie lorazepamu wiąże się z wysokim ryzykiem uzależnienia. Istnieje ryzyko rozwoju uzależnienia psychicznego i fizycznego nawet po codziennym stosowaniu przez zaledwie kilka tygodni. Dotyczy to nie tylko nadużywania szczególnie dużych dawek, ale także stosowania lorazepamu w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia jest większe u pacjentów z chorobą alkoholową lub nadużywających leków na receptę w wywiadzie, a także u pacjentów z istotnymi zaburzeniami osobowości. Benzodiazepiny należy zawsze przepisywać tylko na krótki okres (np. 2 do 4 tygodni). Leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku nagłych wskazań i po dokładnym rozważeniu korzyści terapeutycznych względem ryzyka przyzwyczajenia i uzależnienia. Nie zaleca się długotrwałego stosowania lorazepamu (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania benzodiazepin zgłaszano ciężkie reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne. Zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego obejmującego język, nagłośnię lub krtań, po przyjęciu pierwszej lub kolejnych dawek. U niektórych pacjentów przyjmujących benzodiazepiny występowały również takie objawy, jak duszność, obrzęk gardła lub nudności i wymioty.

Niektórzy pacjenci mogą wymagać natychmiastowej interwencji medycznej. Jeśli obrzęk naczynioruchowy obejmuje język, głośnię lub krtań, może dojść do niedrożności dróg oddechowych, która może prowadzić do zgonu. Benzodiazepiny nie mogą być stosowane ponownie u pacjentów, u których w przeszłości po podaniu tych leków wystąpił obrzęk naczynioruchowy.

Niepokój lub bezsenność mogą być objawami wielu innych chorób. Należy wziąć pod uwagę, że objawy te mogą być związane z chorobą podstawową o charakterze somatycznym lub psychicznym, dla której istnieje bardziej swoiste leczenie. Niepokój i napięcie związane ze stresem dnia codziennego z reguły nie wymagają stosowania lorazepamu.

Produkt leczniczy Lorazepam TZF zawiera laktozę jednowodną.

Lorazepam TZF, 0,5 mg zawiera 24 mg laktozy jednowodnej w tabletkce.

Lorazepam TZF, 1 mg zawiera 48 mg laktozy jednowodnej w tabletkce.

Lorazepam TZF, 2,5 mg zawiera 120 mg laktozy jednowodnej w tabletkce.

Nie należy stosować tego leku u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

Produkt leczniczy Lorazepam TZF zawiera sól

Lorazepam TZF zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie lorazepamu jednocześnie z innymi lekami działającymi hamująco na czynność OUN (np. neuroleptyki, leki przeciwlękowe, przeciwdepresyjne, nasenne/uspokajające, znieczulające, beta-adrenolityki, opioidowe środki przeciwbólowe, uspokajające leki przeciwhistaminowe, leki przeciwdrgawkowe)

oraz alkoholem może spowodować wzajemne wzmocnienie działania hamującego na OUN.

Opioidy

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub ich pochodne, np. lorazepam, z opioidami zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu dodatkowego, sumującego się depresyjnego działania na OUN. Dawka i czas ich jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Działanie leków zwiotczających mięśnie i przeciwbólowych może ulec nasileniu.

Podczas jednoczesnego stosowania lorazepamu i kłozapiny może wystąpić nasilona sedacja, nadmierne ślinienie się i zaburzenia ruchowe.

Jednoczesne podawanie lorazepamu i kwasu walproinowego może powodować zwiększenie stężenia lorazepamu w osoczu i zmniejszenie jego klirensu. W przypadku jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego dawkę lorazepamu należy zmniejszyć o około 50%.

Jednoczesne podawanie lorazepamu i probenecydu może spowodować szybszy początek działania lub wydłużone działanie lorazepamu ze względu wydłużenia okresu półtrwania i zmniejszenia całkowitego klirensu. W przypadku jednoczesnego stosowania probenecydu dawkę lorazepamu należy zmniejszyć o około 50%.

Działanie uspokajające benzodiazepin, w tym lorazepamu, może być osłabione podczas stosowania teofiliny lub aminofiliny.

Zaleca się szczególną ostrożność na początku leczenia, ponieważ nie można z całą pewnością przewidzieć rodzaju i zakresu interakcji w indywidualnych przypadkach u pacjentów długotrwale leczonych innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Lorazepam nie powinien być stosowany podczas ciąży. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania lorazepamu u kobiet w ciąży.

Jeśli lorazepam jest stosowany u kobiet w wieku rozrodczym, należy je poinformować, aby jak najszybciej skontaktowały się z lekarzem w przypadku zajścia w ciążę. Lekarz musi podjąć decyzję o zaprzestaniu stosowania leku, jeśli konieczne.

Dostępne badania wskazują, że stosowanie benzodiazepin wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad rozwojowych, zwłaszcza jeśli lek był podawany w pierwszym trymestrze ciąży. Istnieją doniesienia o przypadkach wad rozwojowych i upośledzenia umysłowego u dzieci poddanych w okresie prenatalnym ekspozycji na lek po przedawkowaniu i zatruciu.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu objawów odstawienia w okresie poporodowym u noworodków matek, które przyjmowały benzodiazepiny przez kilka tygodni lub dłużej w okresie ciąży. U noworodków matek, które przyjmowały benzodiazepiny pod koniec ciąży lub w trakcie porodu, występowały objawy takie jak obniżona aktywność, hipotonia, hipotermia, niedociśnienie tętnicze, depresja oddechowa, bezdech, problemy z karmieniem oraz zaburzona reakcja metaboliczna na zimno (zespół wiotkiego niemowlęcia). Patrz punkty 5.2 i 5.3.

Karmienie piersią

Lorazepam przenika do mleka ludzkiego i dlatego nie należy go przyjmować podczas karmienia piersią, chyba że spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka (patrz punkt 5.2). U noworodków matek przyjmujących benzodiazepiny obserwowano sedację i niezdolność do ssania. Należy obserwować niemowlęta karmione piersią pod kątem efektów farmakologicznych (np. sedacji i drażliwości).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lorazepam może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn,

nawet wówczas, gdy jest stosowany prawidłowo. Dotyczy to szczególnie interakcji z alkoholem. Dlatego pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn, ani wykonywać innych niebezpiecznych czynności, dopóki nie zostanie stwierdzone, czy lorazepam nie ma niekorzystnego wpływu na czas reakcji pacjenta. Lekarz prowadzący podejmie decyzję indywidualnie, biorąc pod uwagę indywidualną reakcję i odpowiednie dawkowanie.

4.8 Działania niepożądane

Działań niepożądanych można oczekiwać w szczególności na początku leczenia, jeśli dawka jest zbyt duża i w grupach pacjentów wymienionych w punktach 4.3 i 4.4. Mogą one ustąpić samoistnie w trakcie dalszego stosowania i (lub) po zmniejszeniu dawki.

Do oceny działań niepożądanych zastosowano następującą częstość występowania:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)
Częstość nieznana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>					
					Małopłytkowość, agranulocytoza, pancytopenia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>					
Sedacja, zmęczenie, ospałość	Ataksja, splątanie, depresja, ujawnienie depresji, zawroty głowy	Zmiany libido, impotencja, osłabienie orgazmu			Wydłużony czas reakcji, objawy pozapiramidowe, drżenie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia (podwójne widzenie, niewyraźne widzenie), dyzartria/niewyraźna mowa, ból głowy, napady drgawkowe/drgawki, amnezja, odhamowanie, euforia, śpiączka, myśli/próby samobójcze, zmniejszona czujność/koncentracja, zaburzenia równowagi, reakcje paradoksalne, takie jak lęk, pobudzenie, niepokój ruchowy, agresywne zachowanie (wrogość, agresja, gniew), zaburzenia snu/bezsenność, pobudzenie seksualne, omamy. W przypadku wystąpienia takich reakcji należy przerwać leczenie lorazepamem.
<i>Zaburzenia kardiologiczne</i>					
					Niedociśnienie tętnicze, łagodny spadek ciśnienia tętniczego
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					
					Depresja oddechowa (stopień zależny od dawki), bezdech,

					zaostrenie bezdechu sennego, zaostrenie obturacyjnej choroby płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>					
		Nudności			Zaparcia, zwiększenie stężenia bilirubiny, żółtaczka, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					
					Skórne reakcje alergiczne, łysienie
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>					
	Oslabienie mięśni, znużenie				Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, obrzęk naczynioruchowy, zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), hiponatremia, hipotermia

Benzodiazepiny wykazują zależne od dawki działanie hamujące czynność OUN.

Uzależnienie / nadużywanie

Nawet już po kilku dniach codziennego przyjmowania lorazepamu, po przerwaniu leczenia, zwłaszcza nagłym, mogą pojawić się objawy odstawienia (np. zaburzenia snu, intensywne sny). Ponownie mogą nasilić się niepokój, napięcie, pobudzenie i niepokój wewnętrzny (zjawiska z odbicia). Inne objawy zgłaszane po odstawieniu benzodiazepin to: ból głowy, depresja, splątanie, drażliwość, pocenie się, dysforia, zawroty głowy, derealizacja, zaburzenia zachowania, nadwrażliwość na dźwięki, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, zaburzenia czucia, ruchy mimowolne, nudności, wymioty, biegunka, utrata apetytu, omamy/majaczenie, drgawki/napady padaczkowe, drżenie, skurcze jelit, bóle mięśni, pobudzenie, kołatanie serca, tachykardia, napady lęku, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, hiperrefleksja, utrata pamięci krótkotrwałej i hipertermia. W przypadku przewlekłego stosowania lorazepamu u pacjentów z padaczką lub osób przyjmujących inne leki obniżające próg drgawkowy (np. leki przeciwdepresyjne), nagłe odstawienie lorazepamu może wyzwoić częstsze napady padaczki. Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia zwiększa się wraz z czasem stosowania i dawką. Objawów tych zazwyczaj można uniknąć poprzez stopniowe zmniejszanie dawki.

Istnieją doniesienia dotyczące rozwoju tolerancji w odniesieniu do uspokajającego działania benzodiazepin. Zgłaszano przypadki rozwoju tolerancji w odniesieniu do uspokajającego działania benzodiazepin. Lorazepam ma potencjał uzależniający. W grupie ryzyka są pacjenci nadużywający w przeszłości leków i (lub) alkoholu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zawsze należy uwzględnić możliwość zatrucia kilkoma substancjami, np. w przypadku przyjmowania wielu leków z zamiarem popełnienia samobójstwa. W oparciu o system zgłoszeń spontanicznych przypadki przedawkowania lorazepamu stwierdzono głównie w połączeniu z alkoholem i (lub) innymi lekami.

Objawy zatrucia

Przedawkowanie benzodiazepin objawia się zwykle depresją ośrodkowego układu nerwowego o różnym nasileniu, od ospałości do śpiączki włącznie.

Możliwe objawy łagodnego przedawkowania mogą obejmować ospałość, splątanie, senność, letarg, ataksję, dyzartrię, reakcje paradoksalne, hipotonię mięśni i spadek ciśnienia tętniczego. W przypadku ciężkiego zatrucia może wystąpić depresja ośrodkowego układu oddechowego i sercowo-naczyniowa, utrata przytomności i zgon (monitorowanie na oddziale intensywnej opieki medycznej). W fazie ustępowania zatrucia obserwowano silne pobudzenie.

Leczenie zatrucia

Zaleca się zazwyczaj ogólne leczenie wspomagające i objawowe; należy monitorować podstawowe parametry życiowe. Nie zaleca się wywoływania wymiotów ze względu na ryzyko zachłyśnięcia. Płukanie żołądka może być wskazane, jeśli wykonuje się je na wczesnym etapie lub u pacjentów z objawami zatrucia. Wchłanianie można również ograniczyć przez podanie węgla aktywowanego. W przypadkach niewydolności oddechowej można zastosować wspomaganą wentylację. Niedociśnienie tętnicze można leczyć płynami uzupełniającymi osocze.

Mimo że w ciężkich przypadkach jako odtrutka może być stosowany swoisty antagonist benzodiazepin, flumazenil, to jest to tylko jedna z metod kompleksowego leczenia przedawkowania i może prowadzić do wystąpienia drgawek. Lorazepam w niewielkim stopniu usuwany jest poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: anksjolityki, pochodne benzodiazepiny

Kod ATC: N05BA06

Lorazepam należy do grupy 1,4-benzodiazepin o działaniu hamującym napięcie, pobudzenie, lęk. Wykazuje działanie uspokajające i nasenne, zmniejsza napięcie mięśniowe oraz ma działanie przeciwdrgawkowe.

Lorazepam wykazuje bardzo wysokie powinowactwo do receptorów w określonych miejscach wiązania w ośrodkowym układzie nerwowym. Receptory benzodiazepinowe są w ścisłym związku funkcjonalnym z receptorami neuroprzekaźnika hamującego, kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Po połączeniu z receptorem benzodiazepinowym lorazepam nasila hamujące działanie przekaźnictwa GABAergicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lorazepam jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Średni okres półtrwania po podaniu dawki 2 mg wynosi od 10,8 do 40,4 minuty.

Średnie wartości C_{max} mierzone po upływie 1 do 2,5 godz. wynoszą 16,9-27,6 ng/mL i 51,3-58 ng/mL w przypadku przyjmowania lorazepamu odpowiednio w dawce 2 i 4 mg.

Po doustnym podaniu lorazepamu w dawce 2 mg, wartość określona dla biodostępności w porównaniu z podaniem dożylnym wynosi 94,1%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 1,3 L/kg mc. Lorazepam wiąże się z białkami osocza, głównie z

albuminami, w 80,4 do 93,2%, a zatem są to wartości nieco wyższe niż wartości od 65 do 70%, wyznaczone dla głównego metabolitu, glukuronidu lorazepamu.

Stężenia lorazepamu i koniugatów, które występują w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), są znacznie niższe niż jednocześnie występujące stężenia w osoczu (średnio poniżej 5% odpowiednich stężeń w osoczu).

Lorazepam i glukuronid lorazepamu przenikają przez barierę łożyskową i przenikają do krążenia płodowego i płynu owodniowego.

Lorazepam i glukuronid przenikają w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego. W przypadku lorazepamu oznaczono ok. 13% maksymalnego stężenia w surowicy matki, a w przypadku glukuronidu ok. 20%.

Metabolizm

Głównym metabolitem lorazepamu, który ulega prawie całkowitej biotransformacji, jest glukuronid, który na podstawie badań na zwierzętach nie wywiera niemal żadnego działania.

Po podaniu domięśniowym 4 mg lorazepamu, po zaledwie kilku minutach można oznaczyć stężenie glukuronidu, który jest wytwarzany przy okresie półtrwania wynoszącym około 3,8 godziny. Stężenie tego metabolitu stabilizuje się po 4 godzinach i wartość ta utrzymuje się przez około 8 godzin.

Eliminacja

W różnych badaniach uzyskuje się wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji od 12 do 16 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji wyznaczony dla glukuronidu wynosi od 12,9 do 16,2 godziny.

Stężenie w stanie stacjonarnym było osiągane po 2 do 3 dni po przyjęciu 3 mg lorazepamu. Średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło 25,3 ng/mL, przy czym stwierdzono dużą zmienność międzyosobniczą (17,1 do 43,8 ng/mL). Porównanie okresów półtrwania mierzonych po jednorazowym podaniu i w fazie wypłukiwania (14,9 godziny w porównaniu z 14,2 godziny) wskazuje, że lorazepam nie hamuje ani nie indukuje jego rozkładu. Współczynnik kumulacji (wartość AUC w dniu 8/wartość AUC w dniu 1) wyniósł 1,88.

Po przyjęciu dawki 2 mg ¹⁴C-lorazepamu, 87,8% radioaktywności wykryto w moczu w ciągu 120 godzin, a 6,6% w kale. Mniej niż 0,5% dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionego lorazepamu. Głównym metabolitem w moczu w ciągu 120 godzin jest glukuronid (74,5% dawki).

W ciągu pierwszych dni po urodzeniu okres półtrwania w fazie eliminacji może być 2 do 4 razy dłuższy niż okres półtrwania u matki. Z wyjątkiem pierwszych dni po urodzeniu okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji nie wykazuje istotnej zależności od wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Wchłanianie, klirens i wydalanie lorazepamu praktycznie nie zmienia się w przypadku zaburzeń czynności nerek, istnieje jednak istotne opóźnienie eliminacji nieaktywnego farmakodynamicznie glukuronidu. Wydalanie z żółcią zwiększa się wraz z nasilającymi się zaburzeniami czynności nerek i kumulacją glukuronidu lorazepamu.

Hemodializa w niewielkim stopniu wpływała na farmakokinetykę niesprężonego lorazepamu, jednak znaczna część nieaktywnego glukuronidu została usunięta z osocza.

Zaburzenia czynności wątroby

Klirens lorazepamu nie zmienia się znacząco w przebiegu chorób wątroby (zapalenie wątroby, marskość wątroby). Jednak ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą powodować wydłużenie końcowego okresu półtrwania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Badania toksyczności ostrej po podaniu doustnym przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały szczególnej

wrażliwości (w przypadku ludzi - patrz punkt 4.9).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Badania toksyczności przewlekłej dotyczyły doustnego podawania lorazepamu szczurom (80 tygodni) i psom (12 miesięcy). W przypadku stosowania wysokich dawek badania histopatologiczne, okulistyczne i hematologiczne, jak również badania czynnościowe narządów, wykazały niemal brak istotnych zmian biologicznych lub jedynie niewielkie zmiany.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Lorazepam poddano ograniczonemu badaniu mutagenności. Przeprowadzone dotychczas testy były negatywne. Badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie wykazały potencjału rakotwórczego po doustnym podaniu lorazepamu.

Szkodliwy wpływ na rozrodczość

Wpływ lorazepamu na rozwój zarodka i płodu oraz reprodukcję badano u królików, szczurów i myszy. Badania te nie wykazały działania teratogennego ani upośledzenia zdolności rozrodczych lorazepamu.

Badania eksperymentalne wykazały występowanie zaburzeń zachowania u potomstwa matek długotrwale narażonych na działanie benzodiazepin.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Lorazepam TZF, 0,5 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna

Lorazepam TZF, 1 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna

Lorazepam TZF, 2,5 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy pakowany jest w blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/PE ze środkiem pochłaniającym wilgoć//PE/Aluminium.

Blistry wraz z ulotką dla pacjenta pakowane są w pudełka tekturowe z nadrukowanym tekstem etykiety. Opakowanie zawiera 14, 20, 28, 30, 50, 60 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lorazepam TZF, 0,5 mg: Pozwolenie nr 27434

Lorazepam TZF, 1 mg: Pozwolenie nr 27435

Lorazepam TZF, 2,5 mg: Pozwolenie nr 27436

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.10.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.04.2024