

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20250151/52/53
Разрешение №	69845-7 10-09-2025
ВГ/МА/МР	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лоразепам TZF 0,5 mg таблетки
Lorazepam TZF 0,5 mg tablets

Лоразепам TZF 1 mg таблетки
Lorazepam TZF 1 mg tablets

Лоразепам TZF 2,5 mg таблетки
Lorazepam TZF 2,5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лоразепам TZF 0,5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 0,5 mg лоразепам (*lorazepam*).
Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат 24 mg/таблетка.

Лоразепам TZF 1 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 1 mg лоразепам (*lorazepam*).
Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат 48 mg/таблетка.

Лоразепам TZF 2,5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 2,5 mg лоразепам (*lorazepam*).
Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат 120 mg/таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Лоразепам TZF 0,5 mg таблетки
Бели или почти бели, кръгли, плоски таблетки. Диаметърът е 4,5 mm.

Лоразепам TZF 1 mg таблетки
Бели или почти бели, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна и вдлъбнато релефно означение „1“ от другата страна. Диаметърът е 6 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Лоразепам TZF 2,5 mg таблетки
Бели или почти бели, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна и вдлъбнато релефно означение „2.5“ от другата страна. Диаметърът е 8 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Симптоматично краткотрайно лечение на тревожност, напрежение и възбуда, нарушения на съня, причинени от тези състояния
- Премедикация преди диагностични интервенции и преди операция



Забележка:

Медикаментозно лечение не се изисква при всички състояния, включващи тревожност, напрежение и възбуда или при нарушения на съня. Те често са проява на физическо или психическо заболяване и могат да бъдат лекувани с други мерки или чрез лечение на основното заболяване. Тревожност и напрежение, дължащи се на обичайния ежедневен стрес, обикновено не трябва да се лекуват с успокоително. Употребата на лоразепам като сънотворно изглежда обоснована само ако ефектите на бензодиазепин са желани едновременно през деня.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката и продължителността на употреба трябва да бъдат съобразени с индивидуалния отговор на лечението, показанията и тежестта на заболяването. Прилага се принципът за използване на най-ниската ефективна доза и възможно най-кратка продължителност на лечението.

Лечение на тревожност, напрежение и възбуда, както и нарушения на съня, причинени от тези състояния

Дневната доза обикновено е 0,5 mg до 2,5 mg лоразепам, разделена на 2 до 3 единични дози или като еднократна доза вечер. Дневната доза може да се увеличи до максимум 7,5 mg, като се вземат предвид всички предупреждения и предпазни мерки, особено в болнична обстановка.

Дневната доза (0,5 mg до 2,5 mg лоразепам) може да се приема еднократно около половин час преди лягане, ако фокусът е върху нарушения на съня, които изискват лечение.

Премедикация преди диагностични интервенции, както и преди операция

1 mg до 2,5 mg лоразепам вечерта преди и/или 2 до 4 mg около 1 до 2 часа преди интервенцията.

Деца и юноши

При деца дозата трябва да се намали, съответно не трябва да се превишават еднократни дози от 0,5 mg до 1 mg и 0,05 mg/kg телесно тегло.

Пациенти в старческа възраст или немошни пациенти

Първоначалната обща дневна доза трябва да се намали с приблизително 50% при пациенти в старческа възраст или немошни пациенти. Дозата трябва да се коригира въз основа на необходимия ефект и индивидуалната поносимост (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Дозата трябва внимателно да се адаптира към индивидуалния отговор на лечението при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Лоразепам е противопоказан при тежка чернодробна недостатъчност.

Пациенти с лека до умерена недостатъчност може да изискват намалени дози.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с тежка до лека степен на бъбречно увреждане по-ниска доза може да е достатъчна.

Началната доза трябва да бъде половината от препоръчителната доза за възрастни. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за клиничен отговор и поносимост и дозата да бъде съответно коригирана (вж. точка 4.4).

Забележка

Лекарствени форми, съдържащи активното вещество лоразепам, се предлагат с различни количества на активното вещество.

Начин на приложение

Таблетките се приемат с малко течност, независимо от храненията.

Този лекарствен продукт не трябва да се приема на пълен стомах, когато се използва като сънотворно, тъй като в противен случай може да се очаква забавено начало на действие независимо от продължителността на съня - както и изразени последващи ефекти на следващата сутрин.



Таблетките Лоразепам TZF 1 mg и Лоразепам TZF 2,5 mg могат да бъдат разделени на равни дози.

Лоразепам трябва да се ограничи до еднократно приложение или да се използва само за няколко дни в случай на остро заболяване. Продължителността на употреба при хронични заболявания зависи от хода на заболяването. Лекарят трябва постепенно да намалява дозата след 2 седмици ежедневно приложение, за да установи дали лечението с лоразепам все още е показано. Трябва да се отбележи, че нарушенията на съня, тревожността и напрежението, вътрешното безпокойство и възбудата могат да бъдат временно по-изразени отново след по-продължителна употреба (над 1 седмица), ако лекарственият продукт бъде спрял внезапно. Поради това лечението не трябва да се спира внезапно, а да се прекратява чрез постепенно намаляване на дозата.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други бензодиазепини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с анамнеза за зависимост.
- Миастения гравис.
- Спинална и церебеларна атаксия.
- Остра интоксикация, дължаща се на алкохол или депресанти на ЦНС (напр. сънотворни или аналгетици, невролептици, антидепресанти и литий).
- Нарушения на дихателната функция (напр. синдром на сънна апнея, хронична обструктивна белодробна болест).
- Тежка чернодробна недостатъчност.

Деца и юноши на възраст под 18 години не трябва да се лекуват с лоразепам, с изключение на спешна индикация за седиране преди диагностични интервенции и преди операция. Лоразепам не се препоръчва за деца под 6 години.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск при съпътстваща употреба на опиоиди

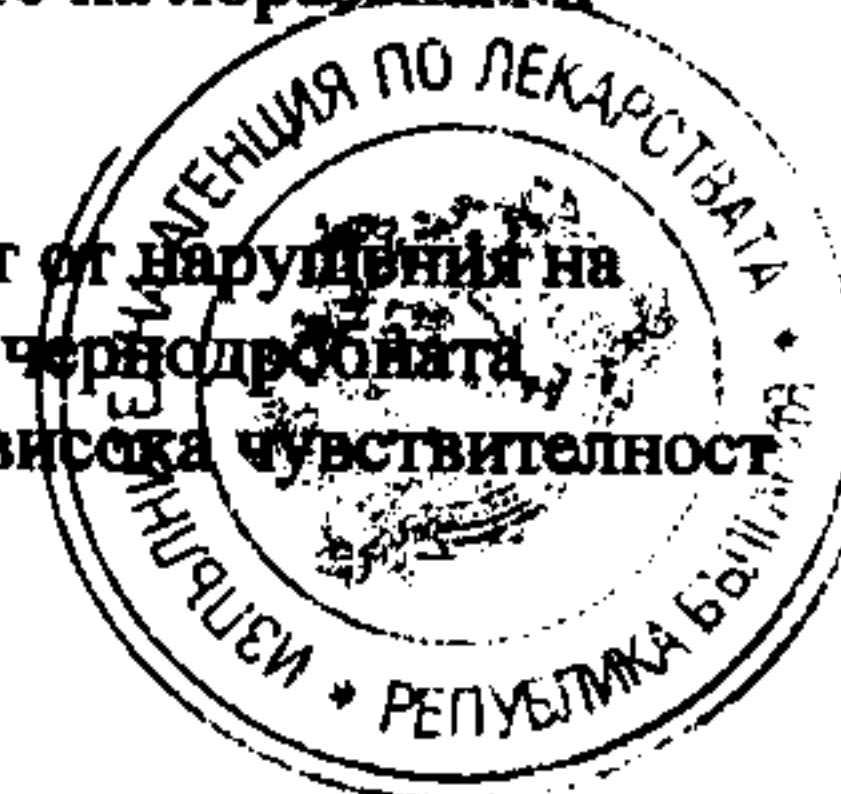
Съпътстващата употреба на лоразепам и опиоиди може да доведе до седиране, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове, едновременното предписване на седативни лекарства като бензодиазепини или подобни лекарства като лоразепам с опиоиди трябва да бъде запазено за пациенти, за които алтернативно лечение не е възможно. Ако се вземе решение за предписване на лоразепам едновременно с опиоиди, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка (вижте също общите препоръки за дозиране в точка 4.2).

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на респираторна депресия и седиране. Във връзка с това силно се препоръчва да се информират пациентите и лицата, които се грижат за тях (където е приложимо), за да бъдат запознати с тези симптоми (вж. точка 4.5).

Възможността за поява или засилване на симптомите на депресия трябва да се очаква при пациенти с депресия. Лечението с бензодиазепини може да разкрие суицидни тенденции при такива пациенти; това лечение не трябва да се провежда без подходяща антидепресантна терапия.

В началото на терапията, лекуващият лекар трябва да провери индивидуалната реакция на пациента към лекарствения продукт, за да се увери, че потенциалното относително предозиране ще бъде разпознато възможно най-скоро. Това се отнася по-специално за деца, пациенти в старческа възраст и немощни пациенти. Тези пациенти може да са по-чувствителни към ефектите на лоразепам и следователно трябва да бъдат проверявани по-често по време на лечението.

Въпреки че бионаличността и метаболизирането на лоразепам не се повлияват от нарушения на бъбречната функция и се променят значително само при тежки нарушения на чернодробната функция, необходимо е повишено внимание поради често наблюдаваната по-висока чувствителност



към това лекарство; същото важи и за пациенти в старческа възраст, при които рискът от падане е повишен.

Ефекти, подобни на махмурлук могат да възникнат при употреба като сънотворно, особено при високи дози и при недостатъчен сън, въпреки че лоразепам е един от бензодиазепините със средно дълъг полуживот. Следователно трябва да се осигури достатъчно време за сън (около 7 до 8 часа). Освен това на пациентите трябва да се дадат точни указания за поведението им в ежедневието, като се вземе предвид тяхната специфична ситуация (напр. професия).

Понякога се съобщава за парадоксални реакции по време на употребата на бензодиазепини (вж. точка 4.8). Такива реакции трябва да се очакват особено при деца и хора в старческа възраст. Лечението с лоразепам трябва да се прекрати в случай на парадоксални реакции.

Както всички бензодиазепини, употребата на лоразепам може да причини обостряне на чернодробната енцефалопатия. Следователно лоразепам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробна енцефалопатия.

Пациенти в старческа възраст

Лоразепам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст поради риск от седиране и/или мускулна слабост, което може да доведе до повишен риск от падане със сериозни последици при тази група пациенти. При по-възрастни пациенти дозата трябва да се намали (вж. точка 4.2).

Предупреждения

Употребата на бензодиазепини, включително лоразепам, може да доведе до респираторна депресия, която може да бъде фатална.

Лоразепам се свързва с висок потенциал за зависимост. Съществува риск от развитие на психологическа и физическа зависимост, дори след ежедневна употреба в продължение на само няколко седмици. Това се отнася не само за злоупотреба с особено високи дози, но и за терапевтичния диапазон на дозиране. Рискът от зависимост е допълнително повишен при пациенти с анамнеза за алкохолизъм или злоупотреба с лекарствени продукти по лекарско предписание, или при пациенти със значителни разстройства на личността. Бензодиазепини винаги трябва да се предписват само за кратки периоди (напр. 2 до 4 седмици). Продължителна употреба трябва да се прилага само в случаи на спешна индикация и след внимателно претегляне на терапевтичните ползи спрямо рисковете от привикване и зависимост. Не се препоръчва продължителна употреба на лоразепам (вж. точка 4.8).

Съобщавани са тежки анафилактични/анафилактоидни реакции при бензодиазепини. Има съобщения за ангиоедем със засягане на езика, глотиса или ларинкса след приема на първата доза или след следващи дози. При някои пациенти, когато са приемали бензодиазепини, са наблюдавани и допълнителни симптоми, като диспнея, оток на фаринкса или гадене и повръщане. Някои пациенти са се нуждаели от спешно лечение. Ако ангиоедемът засегне езика, глотиса или ларинкса, дихателните пътища могат да бъдат компрометирани с фатален изход. Повторно излагане на лекарствения продукт трябва да се избягва при пациенти, при които е възникнал ангиоедем по време на лечение с бензодиазепин.

Тревожност или безсъние могат да бъдат симптоми на много други заболявания. Трябва да се има предвид, че тези симптоми могат да бъдат свързани с подлежащо соматично или психично заболяване, за което има по-специфично лечение. Тревожността и напрежението, дължащи се на обичайния ежедневен стрес, обикновено не трябва да се лекуват с лоразепам.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат

Лоразепам TZF 0,5 mg съдържа 24 mg лактоза монохидрат в една таблетка.

Лоразепам TZF 1 mg съдържа 48 mg лактоза монохидрат в една таблетка.

Лоразепам TZF 2,5 mg съдържа 120 mg лактоза монохидрат в една таблетка.

Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, пълна лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



Този лекарствен продукт съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий в една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващата употреба на лоразепам и други лекарства, потискащи ЦНС (напр. невролептици, анксиолитици, антидепресанти, хипнотици/седативи, анестетици, бета-блокери, опиоидни аналгетици, антихистамини със седативни свойства, антиепилептици), както и алкохол, може да доведе до взаимно усиляване на ефектите на потискане на ЦНС.

Опиоиди

Съпътстващата употреба на седативни лекарства като бензодиазепини или сродни лекарства като лоразепам с опиоиди повишава риска от седиране, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивен депресивен ефект върху ЦНС. Дозировката и продължителността на съпътстващата употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).

Ефектите на мускулните релаксанти и аналгетиците могат да бъдат засилени.

При съпътстваща употреба на лоразепам и клозапин могат да се появят изразена седация, прекомерно слюноотделяне и двигателни нарушения.

Съвместното приложение на лоразепам и валпроева киселина може да причини повишени плазмени концентрации и намален клирънс на лоразепам. Дозата на лоразепам трябва да се намали с около 50%, ако едновременно се използва валпроева киселина.

Съвместното приложение на лоразепам и пробенецид може да доведе до по-бързо начало на действие или до удължен ефект на лоразепам, поради удължаване на полуживота и намаляване на общия клирънс. Дозата на лоразепам трябва да се намали с около 50%, ако едновременно се използва пробенецид.

Седативният ефект на бензодиазепините, включително лоразепам, може да бъде намален, когато се използват теофилин или аминофилин.

Препоръчва се особено внимание в началото на лечението, тъй като видът и обхватът на взаимодействията не могат да бъдат предвидени със сигурност в отделни случаи при пациенти, които са на продължително лечение с други лекарствени продукти.

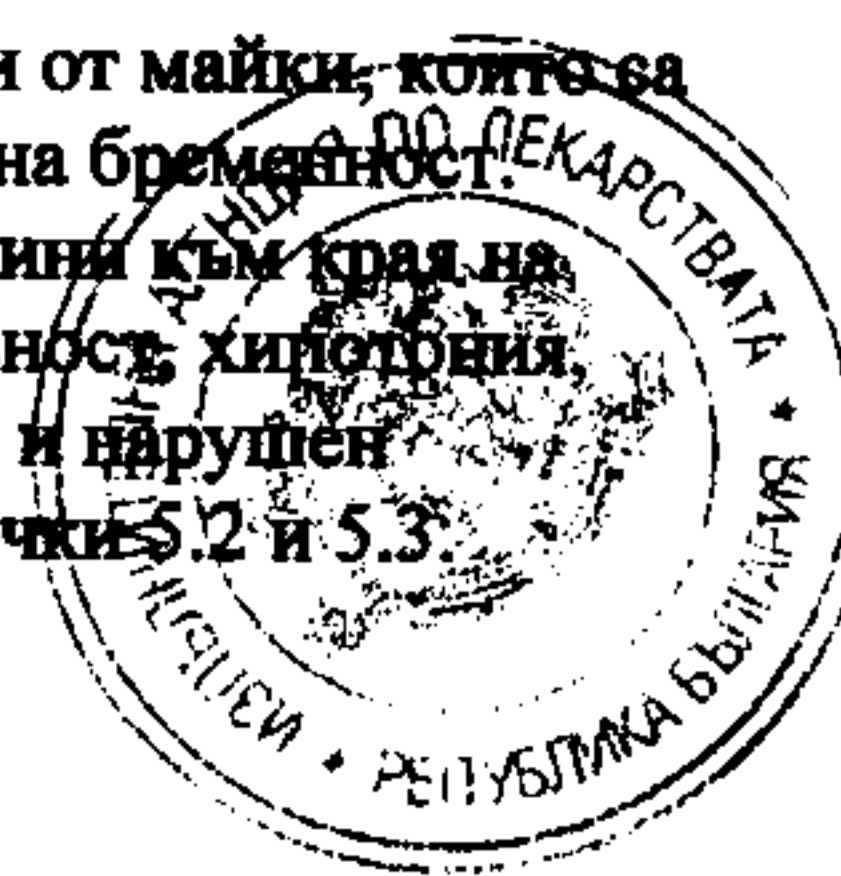
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Лоразепам не трябва да се използва по време на бременност. Няма достатъчно данни за употребата на лоразепам при бременни жени и следователно не трябва да се използва по време на бременност. Лекуващият лекар трябва да изисква от пациентките в детеродна възраст да го/я информират незабавно, ако забременеят по време на лечение с лоразепам, и след това лекарят трябва да вземе решение за преустановяване на лечението, съгласно изискванията.

В публикувани проучвания е направено предположението, че употребата на бензодиазепини е свързана с повишен риск от малформации през първия триместър на бременността. Има съобщения за случаи на малформации и умствена изостаналост при деца, изложени пренатално след предозиране и интоксикация.

Има съобщения за постнатални симптоми на отнемане при новородени, родени от майки, които са приемали бензодиазепини за период от няколко седмици или повече по време на бременност. Съобщава се, че новородени, родени от майки, които са приемали бензодиазепини към края на бременността или по време на раждането, проявяват симптоми като хипоактивност, хипотония, хипотермия, хипотензия, респираторна депресия, апнея, проблеми с храненето и нарушен метаболитен отговор на студов стрес (синдром на отпуснатото бебе). Вижте точки 5.2 и 5.3.



Кърмене

Лоразепам се екскретира в кърмата и следователно не трябва да се приема по време на кърмене, освен ако очакваните ползи за майката не превишават потенциалните рискове за кърмачето (вж. точка 5.2). При новородени на майки, които са приемали бензодиазепини, се наблюдава седиране и лошо сукане. Децата на майки, които кърмят, трябва да се наблюдават за фармакологични ефекти (напр. седиране, раздразнителност).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лоразепам може да окаже значително влияние върху способността за шофиране и работа с машини, дори когато се използва правилно. Това важи в по-голяма степен при взаимодействие с алкохол. Поради това пациентите не трябва да шофират или да работят с машини, или да участват в други опасни дейности, докато не стане ясно, че лоразепам няма неблагоприятен ефект върху времето за реакция на пациента. Лекуващият лекар ще вземе решение, като има предвид индивидуалната реакция и съответната дозировка.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Трябва да се очакват нежелани лекарствени реакции, особено в началото на лечението, ако дозировката е твърде висока и при групите пациенти, посочени в точки 4.3 и 4.4. Те могат да отшумят спонтанно по време на по-нататъшния курс на лечение и/или при намаляване на дозата.

При оценката на нежеланите реакции са използвани следните честоти:

Много чести	($\geq 1/10$)
Чести	($\geq 1/100, < 1/10$)
Нечести	($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Редки	($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Много редки	(< 1/10 000)
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система					
					Тромбоцитопения, агранулоцитоза, панцитопения
Нарушения на нервната система					
Седиране, умора, сънливост	Атаксия, обърканост, депресия, проява на скрита депресия, замаяност	Промени в либидото, импотентност, намален оргазъм			Удължено време за реакция, екстрапирамидни симптоми, тремор, замаяност, зрителни нарушения (диплопия, замъглено зрение), дизартрия/неясен говор, главоболие, гърчове/конвулсии, амнезия, дезинхибиция, еуфория, кома, суицидни мисли/опит за самоубийство, намалена бдителност/концентрация, нарушения на равновесието, парадоксални реакции, като тревожност, възбуда, безпокойство, агресивно поведение (враждебност, агресия, ярост), нарушения на съня/безсъние, сексуална

					възбуда, халюцинации. Лечението с лоразепам трябва да се прекрати в случай на такива реакции.
Сърдечни нарушения					
					Хипотония, лекостепенно понижаване на кръвното налягане
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					
					Респираторна депресия (степената зависи от дозата), апнея, обостряне на сънна апнея, обостряне на обструктивно белодробно заболяване
Стомашно-чревни нарушения					
		Гадене			Констипация, повишаване на билирубина, жълтеница, повишаване на чернодробните трансаминази, повишаване на алкалната фосфатаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан					
					Алергични кожни реакции, алопеция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение					
	Мускулна слабост, астения				Реакции на свръхчувствителност, анафилактични/анафилактоидни реакции, ангиоедем, синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (CHCAH), хипонатриемия, хипотермия

Бензодиазепините имат дозозависим потискащ ЦНС ефект.

Зависимост/злоупотреба

Симптоми на отнемане (напр. нарушения на съня, повишена честота на сънуване) могат да се появят след прекратяване на терапията, особено ако се прекрати внезапно, дори след продължителност на лечението от само няколко дни ежедневен прием на лоразепам. Тревожността, напрежението, както и възбудата и вътрешното безпокойство могат отново да станат по-изразени (ребаунд феномен). Други симптоми, съобщени след спиране на бензодиазепините, включват главоболие, депресия, обърканост, раздразнителност, изпотяване, дисфория, замаяност, дереализация, поведенчески разстройства, хиперакузис, скованост и изтръпване на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум и физически контакт, сензорни нарушения, неволеви движения, гадене, повръщане, диария, загуба на апетит, халюцинации/делириум, гърчове/конвулсии, тремор, коремни спазми, мигалгия, възбуда, палпитации, тахикардия, панически атаки, вертиго, хиперрефлексия, краткосрочна загуба на памет и хипертермия. Внезапното спиране след хронична употреба на лоразепам при епилептици или при прием на други лекарства, които намаляват гърчовия праг (напр. антидепресанти) може да предизвика повишаване на броя на гърчовете. Рискът от симптоми на отнемане нараства с продължителността на употреба и дозата. Тези явления обикновено могат да бъдат избегнати чрез постепенно намаляване на дозата. Има индикации за развитие на толерантност към седативния ефект на бензодиазепините. Лоразепам има потенциал за злоупотреба. Пациенти с анамнеза за злоупотреба с лекарствени продукти по лекарско предписание или алкохолизъм са изложени на по-висок риск.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Винаги трябва да се има предвид възможността за множествена интоксикация, напр. когато се приемат множество лекарства с намерение за самоубийство. Въз основа на съобщенията от системата за спонтанно докладване, случаите на предозиране с лоразепам са предимно в комбинация с алкохол и/или други лекарства.

Симптоми на интоксикация

Предозирането с бензодиазепини обикновено се проявява чрез различна степен на депресия на ЦНС, варираща от сънливост до кома.

Възможните симптоми на леко предозиране могат да включват лесна уморяемост, обърканост, сънливост, летаргия, атаксия, дизартрия, парадоксални реакции, мускулна хипотония и понижаване на кръвното налягане. Потискане на ЦНС, респираторна и сърдечно-съдова депресия, загуба на съзнание и смърт могат да настъпят в случаи на сериозна интоксикация (мониториране в интензивно отделение). Наблюдавана е силна възбуда по време на фазата на отслабване на интоксикацията.

Лечение на интоксикация

Препоръчват се обичайните общи поддържащи и симптоматични мерки; трябва да се наблюдават жизненоважните показатели. Индуцирано повръщане не се препоръчва поради риск от аспирация. Стомашна промивка може да бъде показана, ако се направи скоро след приема или при пациенти с признаци на интоксикация. Абсорбцията може да бъде ограничена и чрез прилагане на активен въглен. Асистирана вентилация при дихателна недостатъчност. Хипотонията може да се лекува с плазма-заместващи течности.

Въпреки че специфичният бензодиазепинов антагонист флумазенил може да се използва като антидот в тежки случаи, това е само един компонент в цялостното лечение на предозирането. В този контекст трябва да се има предвид риска от гърчове. Лоразепам се диализира слабо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: анксиолитици, бензодиазепинови деривати
АТС код: N05BA06

Лоразепам е психотропно вещество от класа на 1,4-бензодиазепините, което повлиява симптомите на напрежение, възбуда и тревожност, има и седативни и хипнотични ефекти. Освен това лоразепам намалява мускулния тонус и е антиконвулсант.

Лоразепам проявява много висок рецепторен афинитет към специфични места на свързване в централната нервна система. Тези бензодиазепинови рецептори са в тясна функционална връзка с рецепторите на инхибиторния невротрансмитер, гама-аминомаслена киселина (GABA). След свързване с бензодиазепиновия рецептор, лоразепам засилва инхибиторните ефекти на GABA-ергичната трансмисия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция



Лоразепам се абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение. Средният абсорбционен полуживот, измерен при доза от 2 mg, варира между 10,8 и 40,4 минути.

Стойностите за средна C_{max} , измерени след 1 до 2,5 часа, са съответно между 16,9 и 27,6 ng/ml и 51,3 и 58 ng/ml след прием на 2 mg и 4 mg лоразепам.

Когато 2 mg лоразепам се прилага перорално, определената стойност за бионаличност в сравнение с интравенозно приложение е 94,1%.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 1,3 l/kg. Стойностите за свързване на лоразепам с плазмените протеини, който основно се свързва с албумина, са между 80,4 и 93,2% и следователно малко по-високи от стойностите от 65 до 70%, определени за първичния метаболит, лоразепам глюкуронид.

Концентрациите на лоразепам и конюгат, открити в гръбначно-мозъчната течност (ГМТ), са значително по-ниски от съпътстващите плазмени концентрации (средно по-малко от 5% от съответните плазмени нива).

Лоразепам и лоразепам глюкуронид преминават плацентарната бариера и навлизат в кръвообращението на плода и амниотичната течност.

Лоразепам и глюкуронидът преминават в кърмата в малки количества. Приблизително 13% от максималната майчина серумна концентрация е измерена за лоразепам и приблизително 20% за глюкуронида.

Биотрансформация

Основният метаболит на лоразепам, който е почти напълно биотрансформиран, е глюкуронидът, който има незначителен ефект въз основа на експерименти с животни.

След интрамускулно приложение на 4 mg лоразепам, концентрацията на глюкуронид, който се произвежда при полуживот около 3,8 часа, може да бъде измерена само след няколко минути. Концентрацията на този метаболит е постоянна след 4 часа и тази стойност се поддържа за приблизително 8 часа.

Елиминиране

Различни проучвания дават стойности от 12 до 16 часа за елиминационния полуживот. Елиминационният полуживот, определен за глюкуронида, е 12,9 до 16,2 часа.

Стационарна концентрация се достига след 2 до 3 дни при прием на 3 mg лоразепам. Средната минимална стационарна концентрация е 25,3 ng/ml, докато се наблюдават големи междуиндивидуални различия (17,1 до 43,8 ng/ml). Сравнението на полуживота, измерен след еднократно приложение и във фазата на елиминиране (14,9 часа срещу 14,2 часа), показва, че лоразепам нито инхибира, нито индуцира разграждането му. Коефициентът на натрупване (стойност на AUC на ден 8/стойност на AUC на ден 1) е 1,88.

След прием на 2 mg ^{14}C -лоразепам, 87,8% от радиоактивността се открива в 120-часовата урина и 6,6% във фекалиите. По-малко от 0,5% от дозата се екскретира в урината като непроменен лоразепам. Основният метаболит в 120-часовата урина е глюкуронид (74,5% от дозата). През първите дни след раждането елиминационният полуживот може да бъде 2 до 4 пъти по-висок от този на майката. С изключение на първите дни след раждането, крайният елиминационен полуживот не показва значителна възрастова зависимост.

Нарушена бъбречна функция

Абсорбцията, клирънсът и елиминирането на лоразепам практически не се променят в случаите на бъбречна недостатъчност, но има значително забавяне на елиминирането на фармакодинамично неактивния глюкуронид. Билиарното елиминиране се повишава с увеличаване на увреждането на бъбречната функция и натрупването на лоразепам глюкуронид.



Хемодиализата почти няма ефект върху фармакокинетиката на неконюгирания лоразепам, но значителна част от неактивния глюкуронид се отстранява от плазмата.

Нарушена чернодробна функция

Клирънсът на лоразепам не се променя значително от чернодробно заболяване (хепатит, цироза). Тежките нарушения на чернодробната функция обаче могат да доведат до удължаване на крайния полуживот.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Проведените проучвания за остра токсичност при животни не показват особена чувствителност при перорално приложение (за хора вж. точка 4.9).

Субхронична и хронична токсичност

Проучванията за хроничната токсичност, изследват пероралното приложение на лоразепам при плъхове (80 седмици) и кучета (12 месеца). При високи дози хистопатологичните, офталмологичните и хематологичните изследвания, както и пробите за функцията на органите, не показват почти никакви значими биологични промени или само промени с малка значимост.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Лоразепам е подложен на ограничен тест за мутагенност. Направените до момента тестове са отрицателни. Проучвания, проведени при плъхове и мишки, не откриват признаци за канцерогенен потенциал след перорално приложение на лоразепам.

Репродуктивна токсичност

Ефектите на лоразепам върху ембрионалното и феталното развитие и върху репродукцията са проучвани при зайци, плъхове и мишки. В обхвата на тези тестове не са открити индикации за тератогенни ефекти или репродуктивни увреждания.

Експерименталните проучвания дават индикации за поведенчески разстройства в потомството на майки, изложени на бензодиазепини в дългосрочен план.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лоразепам TZF 0,5 mg:

Микрокристална целулоза тип 102
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат

Лоразепам TZF 1 mg:

Микрокристална целулоза тип 102
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат

Лоразепам TZF 2,5 mg:

Микрокристална целулоза тип 102
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат

6.2 Несъвместимости



Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лекарственият продукт е опакован в блистери от OPA/Al/PVC/PE със сушител// PE/Al.

Блистерите са поставени в картонена кутия, заедно с листовка за пациента. Опаковката съдържа 14, 20, 28, 30, 50, 60 или 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер:20250151

Регистрационен номер:20250152

Регистрационен номер:20250153

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:08.05.2025

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

септември 2025

