

## LORAZEPAM – propunere protocol

1. Denumire științifică:

LORAZEPAMUM

2. Clasa de medicamente de care aparține:

DERIVATI BENZODIAZEPINICI (8)

3. Forme farmaceutice (1, 2, 3):

Comprimate filmate de 1mg

4. Profil farmacologic (4-pg399, 9):

Actioneaza pe receptori GABA A, crescand efectul GABA -ergic la nivelul amigdalei si cortexului prefrontal (4-pg399)

5. Farmacocinetică(1, 2, 3, 7):

Concentratie plasmatica maxima la 2 ore dupa administrare

Timp de injumatatire al lorazepamului neconjugat este de 12-14 ore, iar al metabolitului sau lorazepam glucuronid este de 18 ore

Nivelul plasmatic al lorazepamului este proportional cu doza administrata.

6. Mecanism de acțiune (1,2,3,7,9,10,12):

Efecte anxiolitice, hipnotice, miorelaxant, anticonvulsivant.

7. Indicații principale:

- Stări de anxietate asociate nevrozelor, unor afecțiuni somatice (3), depresiei (1,2)
- Insomnia din anxietate (2)
- Crize de anxietate (3)
- Înainte și după intervenții chirurgicale generale sau dentare (2)
- Profilaxia și tratamentul delirium tremens (3)
- Tratamentul sevrajului la alcool (3) în special la pacienții cu afectare hepatică sau insuficiența hepatică (5-pg415)
- Tulburările de anxietate (1,7)
- Insomnie (2,12,13,14)

8. Alte indicații:

- Tulburare de anxietate generalizată (1,2,3,5-pg337,12,14),
- Anxietatea socială (1,2,3,5-pg337,14),
- Tulburarea de panică (1,2,3,5-pg337,6-pg346,4-pg415,9,12,13,14)
- Adjuvant în tratamentul depresiei, în special în asociere cu SSRI-uri în perioada de inițiere a tratamentului cu SSRI (1,2,3,5-pg343,12,14)
- Catatonie (9,14,18,20)
- Tulburări de comportament ce necesită management rapid de tip agitație/agresivitate din tulburarea bipolară, tulburările de personalitate, intoxicația cu cocaina, PCP, demența, schizofrenia(5-pg344, 351, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20)
- Episodul maniacal (5-pag 211,9,12,13,14,20)
- Adjuvant în tratamentul sevrajului la opiacee pentru pacienții spitalizați(6-pg805,14,19)
- Asistarea sevrajului la alcool (7,9,14,15,17)
- Crize convulsive (7,13) asociate cu sevrajul la alcool (11, 13, 17)
- Adjuvant în akatisia indusă de neuroleptice (12, 14)

9. Contraindicații(1, 2, 3):

- hipersensibilitate la benzodiazepine
- glaucom cu unghi închis
- tulburări respiratorii severe
- sindrom apnee în somn
- insuficiența hepatică gravă

10. Efecte secundare:

- cefalee, confuzie, ataxie, dizartrie, vedere dublă, tulburări gastrointestinale, depresie respiratorie, amnezie anterogradă, dezinhibiție/reacție paradoxală (1, 2, 3, 5-pg350)
- efect adictiv cu simptome de sevraj la întrerupere, după o administrare de peste 4-6 săptămâni(1, 2, 5-pg346)
- reacție paradoxală: neliniște, agitație, ostilitate, agresivitate, furie, tulburări de somn, excitație sexuală, halucinații (1, 2)

11. Supradoza:

- se manifestă în cazurile ușoare prin semne de confuzie mentală și letargie, iar în cazurile mai grave prin: ataxie, hipotonie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie, foarte rar deces și are prognostic favorabil în monoterapie cu tratament adecvat (varsături, lavaj gastric, carbină activată, flumazenil)(1,2,3).

12. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut:

- afectare renală: jumătate din doza uzuală (2)
- afectare hepatică: jumătate din doza uzuală (2)
- vârstnici: doze mici (1, 2, 3)
- sarcină: nu s-a dovedit un efect teratogen, (1, 2, 3) de evitat în primul trimestru de sarcină, în ultimul trimestru de sarcină poate provoca hipotonie și detresă respiratorie la nou-născut imediat după naștere, iar la câteva zile - săptămâni de la naștere, poate să apară sindrom sevraj la nou-născut.
- alăptare: lorazepamul a fost detectat în laptele matern și poate produce la sugari efecte sedative (letargie, scăderea tonusului) ceea ce contraindică administrarea în perioada de alăptare; (1)

13. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (alimente, fumat, etc):

- în asocieră cu medicamente opioide sau cu droguri (ex heroină, cocaina în doză mare) sau cu alcool, efect puternic sedativ, depresie respiratorie, efect de supradoză în asocieră simultană (1, 2, 3, 5-pg474)
- în asocieră cu clozapină risc de depresie cardiopulmonară (2, 3, 5-pg344)

14. Doze și mod de administrare:

- se administrează oral.
- doză, frecvență și durată tratamentului se individualizează în funcție de răspunsul pacientului.
- 2-3mg/zi, în 2-3 prize/zi
- se recomandă utilizare pentru perioade scurte de maxim 4 săptămâni sau administrare intermitentă(nu zilnic) (1, 2, 5-pg346)
- în stări de anxietate: 0,5-2,5mg/zi, divizată în 2-3 prize (2)

- in insomnie: 0,5-2,5mg/zi cu 30min inainte de culcare (2)
- pentru episodul maniacal : pana la 4mg/zi (5-pg212, tabel 3.5)
- cu precautie la pacientii cu tulburari legate de consumul de substante si in PTSD (5-pg334)
- in sevrajul la alcool 0,25-1mg la 2-4 ore in functie de necesitati, maxim 3mg/24 ore, timp de 7-10 zile apoi se scade treptat (5-pg416)
- la varstnici doza de initiere 0,5mg/zi, max 2mg/zi (1,2,5-pg485)
- in stupor 4mg/zi, la nevoie doze mari de 8mg-24mg/zi (5-pg106)
- in comportamentul violent se pot administra 1-2mg cu repetare dupa 45-60 min (5-pg613)

#### Referinte:

- 1) [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/017794s034s035lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/017794s034s035lbl.pdf)
- 2) [https://www.anm.ro/\\_/\\_RCP/rcp\\_3601\\_29.07.11.pdf](https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_3601_29.07.11.pdf)
- 3) [https://www.anm.ro/\\_/\\_PRO/pro\\_4778\\_12.10.04.pdf?anmPage=91&ID=1812](https://www.anm.ro/_/_PRO/pro_4778_12.10.04.pdf?anmPage=91&ID=1812)
- 4) Stahl SM., Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application 4th edition. New York: Cambridge University Press 2013
- 5) David Taylor, Carol Paton, Shitij Kapur, The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 12<sup>th</sup> edition, 2015
- 6) Glen O Gabbard, Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders, 5<sup>th</sup> edition, 2013
- 7) Laurence L. Brunton, Randa H Dandan, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13<sup>th</sup> Edition
- 8) [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N05BA06](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05BA06)
- 9) [https://stahlonline.cambridge.org/prescribers\\_drug.jsf?page=9781316618134c68.html.therapeutics&name=LORAZEPAM&title=Therapeutics](https://stahlonline.cambridge.org/prescribers_drug.jsf?page=9781316618134c68.html.therapeutics&name=LORAZEPAM&title=Therapeutics)
- 10) BAP Fundamentals of Clinical Psychopharmacology, Ian M Anderson, R Hamish McAllister-Williams, 4<sup>th</sup> edition, 2016
- 11) BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP, AR Lingford-Hughes et al, IMPERIAL COLLEGE LONDON on May 28, 2012
- 12) Charles B Nemeroff, Alan F Schatzberg, The American Psychiatric Publishing, Textbook of Psychopharmacology, 4<sup>th</sup> edition, 2009
- 13) BNF 73 (British National Formulary) March 2017 ,<https://vnras.com/wp-content/uploads/2017/06/BNF-73-2017.pdf>
- 14) Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry : Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, Eleventh edition, I Benjamin James Sadock, Virginia Alcott Sadock, Pedro Ruiz, 2014

- 15) VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Substance Use Disorders, Department of Veterans Affairs, Department of Defense, version 3.0-2015
- 16) Lowinson and Ruiz's Substance Abuse: A Comprehensive Textbook.— 5th ed./editors, Pedro Ruiz, Eric C. Strain, 2011
- 17) WFSBP Treatment Guidelines, Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision, Michael Soyka et al, The World Journal of Biological Psychiatry, 2017, Vol. 18, No. 2, 86–119
- 18) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance Alkomiet Hasan et al
- 19) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence, Michael Soyka et al, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2011; 12: 160–187
- 20) APA Practice Guidelines, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, Second Edition, Robert M.A. Hirschfeld et al, 2010