

MERLOPAM®

PEMERIAN OBAT
MERLOPAM 0,5
Tablet cembung warna putih, diameter 5 mm, penandaan atas mf, penandaan bawah *crossline*.
Garis bagi hanya untuk memfasilitasi kemudahan pasien dalam menelan obat, tidak untuk pembagian dosis.
MERLOPAM 2
Tablet cembung salut selaput warna coklat, diameter 7 mm, penandaan atas *crossline*, penandaan bawah mf.
Tablet salut selaput dapat dibagi menjadi dua bagian yang sama besar.

KOMPOSISI
MERLOPAM 0,5
Tiap tablet MERLOPAM 0,5 mengandung Lorazepam 0,5 mg
MERLOPAM 2
Tiap tablet salut selaput MERLOPAM 2 mengandung Lorazepam 2,0 mg

ZAT TAMBAHAN
MERLOPAM 0,5
Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose LH-11, Microcrystalline Cellulose (pH 102), Magnesium Stearate.
MERLOPAM 2
Corn starch, Povidone K-30, Eurocert brown HT, FD&C Blue No. 1 Powder, Purified water, Sodium starch glycolate, Talc, Magnesium stearate, Eurolake brown, FD&C Blue No. 2 Aluminium lake, Microcrystalline cellulose (pH 102), Lactose monohydrate, Colloidal silicon dioxide, Bahan penyalut (Colloidal silicon dioxide, Macrogol, Polyvinyl alcohol), Titanium dioxide.

CARA KERJA
Farmakologi Klinis
Lorazepam memberikan efek pereda cepat terhadap berbagai gejala yang berhubungan dengan kecemasan dan ketegangan yang terkait dengan depresi.
Mekanisme kerja pasti dari benzodiazepin belum sepenuhnya diketahui; namun, benzodiazepin tampaknya bekerja melalui beberapa mekanisme. Benzodiazepin diduga memberikan efeknya dengan berikatan pada reseptor tertentu di beberapa lokasi dalam sistem saraf pusat, baik dengan meningkatkan efek inhibisi sinaptik atau presinaptik yang dimediasi oleh asam gamma-aminobutirat, yang secara langsung memengaruhi mekanisme pembentukan potensial aksi.
Lorazepam diserap dengan cepat bila diberikan secara oral. Konsentrasi puncak dalam plasma terjadi sekitar 2 jam setelah pemberian. Waktu paruh Lorazepam yang tidak terkonjugasi dalam plasma manusia adalah sekitar 12–16 jam. Pada konsentrasi yang relevan secara klinis, sekitar 90% Lorazepam terikat pada protein plasma. "Studi klinik yang dilakukan menggunakan produk inovator Ativan".
Konjugasi dengan asam glukuronat untuk membentuk glukuronida Lorazepam yang tidak aktif merupakan jalur metabolisme utama. Tujuh puluh hingga tujuh puluh lima persen dosis dekskresikan sebagai glukuronida dalam urin. Glukuronida Lorazepam tidak menunjukkan aktivitas pada sistem saraf pusat pada hewan, dan tidak terdapat metabolit aktif Lorazepam. "Studi klinik yang dilakukan menggunakan produk inovator Ativan".
Kadar plasma Lorazepam berbanding lurus dengan dosis yang diberikan. Tidak terdapat bukti adanya akumulasi berlebihan Lorazepam pada penggunaan hingga 6 bulan dan tidak ada indikasi terjadinya induksi enzim metabolisme obat dalam kondisi tersebut. Lorazepam bukan substrat bagi enzim N-dealkilasi dari sistem sitokrom P450, dan tidak mengalami hidroksilasi dalam jumlah yang signifikan. Studi yang membandingkan subjek muda dan lansia menunjukkan bahwa farmakokinetik lorazepam tetap tidak berubah seiring bertambahnya usia. Tidak terdapat perubahan pada absorpsi, distribusi, metabolisme, maupun ekskresi pada pasien dengan penyakit hepatis (hepatitis, sirosis alkoholik). Seperti benzodiazepin lainnya, farmakokinetik lorazepam dapat berubah pada gangguan fungsi ginjal. "Studi klinik yang dilakukan menggunakan produk inovator Ativan".

- INDIKASI**
- Penanganan gangguan kecemasan atau untuk meredakan gejala kecemasan jangka pendek.
 - Kecemasan atau ketegangan yang berhubungan dengan stres kehidupan sehari-hari biasanya tidak memerlukan terapi ansiolitik. Dokter harus menilai kembali secara berkala kegunaan obat ini bagi tiap pasien.
 - Gangguan psikoneurotik termasuk kecemasan, depresi, obsesif kompulsif, fobia, atau reaksi campuran.
 - Komponen kecemasan pada kondisi psikotik dan depresi berat di mana terapi ajuvan diindikasikan.
 - Medikasi pra-operatif yang diberikan pada malam sebelum pembedahan dan/atau 1–2 jam sebelum prosedur.

POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN
Posologi
Dosis harian rata-rata untuk terapi kecemasan adalah 2–3 mg yang diberikan dalam dosis terbagi, namun dapat berkisar antara 1–10 mg.
Anak usia 6–12 tahun merespons dosis ansiolitik Lorazepam yang lebih rendah.
Dosis lebih dari 10 mg per hari telah berhasil digunakan pada kasus rawat inap, terutama sebagai terapi tambahan pada psikosis dan depresi berat.
Untuk insomnia akibat kecemasan atau stres situasional sementara, dosis tunggal 1–2 mg dapat diberikan, biasanya saat menjelang tidur.
Pada pasien lansia atau yang mengalami kelemahan, dosis awal harus dikurangi sekitar 50% dan disesuaikan berdasarkan toleransi.
Untuk medikasi pra-bedah, dosis 2–4 mg Lorazepam dianjurkan pada malam sebelum pembedahan dan/atau 1–2 jam sebelum prosedur.
Dosis untuk pasien dengan insufisiensi hepatis berat harus disesuaikan dengan cermat berdasarkan respons pasien. Dosis lebih rendah mungkin cukup.
Untuk hasil optimal, dosis, frekuensi pemberian, dan durasi terapi harus disesuaikan secara individual berdasarkan respons pasien. Dosis harus disesuaikan secara individual untuk mendapatkan efek maksimal. Pada pasien yang sebelumnya telah mendapat terapi ansiolitik, dosis awal Lorazepam yang lebih tinggi mungkin diperlukan.
Dosis efektif terendah harus diresepkan untuk durasi sesingkat mungkin. Risiko gejala putus obat dan fenomena rebound meningkat setelah penghentian mendadak; oleh karena itu, obat harus dihentikan secara bertahap.
Cara Pemberian
Obat diberikan secara oral.

KONTRAINDIKASI
Lorazepam dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat hipersensitivitas terhadap benzodiazepin atau terhadap komponen apa pun dalam formulasi.

Klasifikasi Sistem Organ	Sangat umum ≥ 1/10	Umum ≥ 1/100 sampai < 1/10	Tidak umum ≥ 1/1,000 sampai < 1/100	Frekuensi Tidak Diketahui (tidak dapat diperkirakan dari data yang tersedia)
Gangguan Darah dan Sistem Limfatik				Trombositopenia, agranulositosis, pansitopenia
Gangguan Sistem Imun				Reaksi hipersensitivitas, reaksi anafilaktik/anafilaktoid
Gangguan Endokrin				SIADH (Sindrom Sekresi Hormon Antidiuretik yang Tidak Tepat)
Gangguan Metabolisme dan Nutrisi				Hiponatremia
Gangguan kejiwaan		Kebingungan, depresi, munculnya depresi	Perubahan libido, penurunan orgasme	Disinhibisi, euforia, ide/upaya bunuh diri, reaksi paradoks termasuk kecemasan, agitasi, eksitasi, permusuhan, agresi, kemarahan, gangguan tidur/insomnia, peningkatan rangsangan seksual, halusinasi
Gangguan Sistem Saraf ±	Sedasi, mengantuk	Ataksia, pusing		Gejala ekstrapiramidal, tremor, disartria/ucapan pelo, sakit kepala, kejang, amnesia, koma
Gangguan Mata				Gangguan penglihatan (termasuk diplopia dan penglihatan kabur)
Gangguan Telinga dan Labirin				Vertigo
Gangguan Pembulu Darah				Hipotensi, penurunan tekanan darah
Gangguan Pernafasan, Toraks, dan Mediastinum				Depresi pernapasan β, apnea, perburukan apnea tidur, perburukan penyakit paru obstruktif
Gangguan Gastrointestinal		Mual		Konstipasi
Gangguan Hati/bilir				Penyakit kuning
Gangguan Kulit dan Jaringan Subkutan				Reaksi kulit alergi, alopesia
Gangguan Muskuloskeletal dan Jaringan Ikat		Kelemahan otot		
Gangguan Sistem Reproduksi dan Payudara			Impotensi	
Gangguan Umum dan Kondisi di Tempat Pemberian	Kelelahan	Astenia		Hipotermia
Pemeriksaan				Peningkatan bilirubin, peningkatan transaminase hati, peningkatan fosfatase alkali

± Efek benzodiazepin pada sistem saraf pusat (SSP) bersifat bergantung dosis, dengan depresi SSP yang lebih berat terjadi pada dosis tinggi.
β Derajat depresi pernapasan akibat benzodiazepin bergantung dosis, dengan depresi yang lebih berat terjadi pada dosis tinggi.

PERINGATAN DAN PERHATIAN
Peringatan
Seperti halnya semua pasien yang menggunakan obat depresan sistem saraf pusat (SSP), pasien yang menerima Lorazepam harus diperingatkan untuk tidak mengoperasikan mesin berbahaya atau kendaraan bermotor sampai diketahui bahwa mereka tidak mengalami kantuk atau pusing akibat terapi lorazepam. Pasien harus diberi tahu bahwa toleransi mereka terhadap alkohol dan depresan SSP lainnya akan menurun dan karenanya harus dihindari atau diberikan dalam dosis yang lebih rendah selama penggunaan lorazepam.
Lorazepam tidak dimaksudkan untuk pengobatan gangguan depresi primer atau untuk pengobatan primer psikosis. Disarankan agar kebutuhan terapi lanjutan dengan Lorazepam dievaluasi secara berkala.
Penggunaan benzodiazepin, termasuk lorazepam, dapat menyebabkan depresi pernapasan yang berpotensi fatal.
Risiko penggunaan bersamaan dengan opioid.
Penggunaan lorazepam bersamaan dengan opioid dapat menyebabkan sedasi, depresi pernapasan, koma, dan kematian. Karena risiko tersebut, pemberian bersamaan obat sedatif seperti benzodiazepin atau obat sejenis—termasuk lorazepam—dengan opioid harus dibatasi hanya pada pasien yang tidak memiliki pilihan terapi alternatif. Jika diputuskan untuk memberikan lorazepam bersamaan dengan opioid, dosis efektif terendah harus digunakan dan durasi terapi harus sesingkat mungkin. Pasien harus dipantau secara ketat terhadap tanda dan gejala depresi pernapasan serta sedasi. Dalam hal ini, sangat dianjurkan untuk memberi informasi kepada pasien dan pengasuhny (bila berlaku) mengenai gejala-gejala tersebut.
Penggunaan benzodiazepin, termasuk lorazepam, dapat menyebabkan ketergantungan fisik dan psikologis.

Perhatian
Kewaspadaan harus diterapkan dalam penatalaksanaan pasien dengan glaukoma sudut sempit akut. Tindakan kewaspadaan standar pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau hati harus diperhatikan.
Amnesia transien atau gangguan memori telah dilaporkan berhubungan dengan penggunaan benzodiazepin.
Sebagian pasien yang menggunakan benzodiazepin mengalami diskrasia darah, dan beberapa mengalami peningkatan enzim hati. Seperti benzodiazepin lainnya, pemeriksaan hitung darah lengkap dan fungsi hati secara berkala direkomendasikan pada pasien terapi jangka panjang.
Lorazepam harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi pernapasan (misalnya COPD, sindrom apnea tidur). Depresi yang sudah ada sebelumnya dapat muncul atau memburuk selama penggunaan benzodiazepin termasuk lorazepam.
Penggunaan benzodiazepin dapat memunculkan kecenderungan bunuh diri pada pasien dengan depresi dan tidak boleh digunakan tanpa terapi antidepresan yang memadai.
Pasien lansia atau yang mengalami kelemahan fisik dapat lebih rentan terhadap efek lorazepam; oleh karena itu, mereka harus dipantau lebih sering dan dosisnya disesuaikan dengan cermat berdasarkan respons pasien.
Reaksi paradoks telah dilaporkan terjadi sesekali selama penggunaan benzodiazepin. Reaksi ini lebih mungkin terjadi pada anak-anak dan lansia. Jika hal ini terjadi, penggunaan obat harus dihentikan.
Seperti seluruh benzodiazepin, penggunaan lorazepam dapat memperburuk ensefalopati hepatis; oleh karena itu, lorazepam harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan insufisiensi hepatis berat dan/atau ensefalopati.
Penggunaan pada Anak
Lorazepam tidak direkomendasikan untuk digunakan pada anak usia kurang dari 6 tahun. Hindari terapi jangka panjang karena dapat menyebabkan ketergantungan fisik dan psikologis.
Penyalahgunaan Obat & Ketergantungan
Penyalahgunaan
Individu yang rentan terhadap kecanduan, seperti pecandu narkoba dan alkoholik, harus berada di bawah pengawasan ketat ketika menerima benzodiazepin karena adanya kecenderungan untuk mengalami kebiasaan (habituation) dan ketergantungan.
Ketergantungan
Penggunaan benzodiazepin dapat menyebabkan ketergantungan fisik dan psikologis. Gejala putus obat yang serupa dengan barbiturat dan alkohol telah terjadi setelah penghentian tiba-tiba benzodiazepin bahkan setelah terapi singkat selama satu minggu.
Gejala yang dilaporkan setelah penghentian benzodiazepin meliputi: sakit kepala, kecemasan, ketegangan, depresi, insomnia, gelisah, kebingungan, iritabilitas, keringat berlebihan, fenomena rebound, disforia, derealisasi, depersonalisasi, hiperakusis, mati rasa/kesemutan pada ekstremitas, hipersensitivitas terhadap cahaya, kebingungan, dan perubahan kontak/perubahan persepsi fisik, hiperrefleksia, mual, muntah, diare, hilang nafsu makan, halusinasi/delirium, kejang, tremor, kram perut, nyeri otot, agitasi, palpitasi, takikardia, serangan panik, vertigo, hiperrefleksia, gangguan daya ingat jangka pendek, dan hipotermia.
Kejang dapat lebih sering terjadi pada pasien dengan riwayat gangguan kejang atau yang menggunakan obat lain yang menurunkan ambang kejang, seperti antidepresan. Gejala-gejala ini, terutama yang berat, lebih umum terjadi pada pasien yang telah menerima dosis berlebih dalam jangka waktu lama, dan meningkat pada pasien dengan riwayat alkoholisme atau penyalahgunaan obat, atau pada mereka dengan gangguan kepribadian signifikan.
Potensi ketergantungan akan berkurang ketika lorazepam digunakan pada dosis yang sesuai untuk periode singkat (misalnya 2–4 minggu). Penggunaan lorazepam secara jangka panjang dan berkesinambungan tidak dianjurkan.
Namun demikian, gejala putus obat juga telah dilaporkan setelah penghentian tiba-tiba benzodiazepin yang digunakan secara terus-menerus pada dosis terapeutik. Oleh karena itu, penghentian Lorazepam harus dilakukan secara bertahap untuk menghindari munculnya gejala putus obat.
Terdapat bukti bahwa toleransi terhadap efek sedatif benzodiazepin dapat berkembang.

KESUBURAN, KEHAMILAN, DAN MENYUSUI
Kehamilan
Lorazepam tidak boleh digunakan selama kehamilan. Benzodiazepin dapat menyebabkan kerusakan janin bila diberikan kepada wanita hamil. Peningkatan risiko malformasi kongenital terkait penggunaan agen ansiolitik (klordiazepoksida, diazepam, dan meprobamat) telah dilaporkan pada beberapa studi.
Bayi dari ibu yang menggunakan benzodiazepin selama beberapa minggu atau lebih menjelang persalinan dilaporkan mengalami gejala putus obat pada periode pascanatal. Gejalanya meliputi hipoktivitas, hipotonia, hipotermia, depresi pernapasan, apnea, gangguan menyusui, dan gangguan metabolisme terhadap stres dingin.
Oleh karena itu, penggunaan benzodiazepin pada trimester pertama kehamilan hampir selalu harus dihindari. Jika obat diresepkan untuk wanita usia reproduktif, ia harus diperingatkan untuk menghubungi dokternya mengenai penghentian obat jika ia berencana hamil atau mencurigai dirinya hamil.
Pada manusia, kadar obat dalam darah yang diperoleh dari tali pusat menunjukkan transfer plasenta terhadap Lorazepam dan glukuronidanya. Bayi baru lahir dapat melakukan konjugasi Lorazepam secara lambat, dengan metabolit glukuronida terdeteksi dalam urin lebih dari tujuh hari. Glukuronidasi Lorazepam dapat menghambat konjugasi bilirubin secara kompetitif, yang dapat menyebabkan hiperbilirubinemia pada neonatus.
Penggunaan Lorazepam pada akhir kehamilan atau saat persalinan dapat memerlukan ventilasi pada bayi baru lahir.
Menyusui
Kewaspadaan harus diterapkan saat Lorazepam diberikan pada ibu menyusui, karena terdapat bukti bahwa Lorazepam diekskresikan dalam jumlah yang tidak signifikan secara farmakologis ke dalam ASI. Lorazepam tidak boleh diberikan pada wanita menyusui kecuali manfaatnya bagi ibu lebih besar dibandingkan risiko potensial bagi bayi.
Sedasi dan ketidakmampuan menyusu telah terjadi pada neonatus dari ibu menyusui yang menggunakan benzodiazepin. Bayi dari ibu menyusui harus dipantau terhadap efek farmakologis (termasuk sedasi dan iritabilitas).
Karsinogenesis, Mutagenesis, Gangguan Kesuburan
Tidak terdapat bukti potensi karsinogenik pada tikus atau mencit selama studi 18 bulan dengan Lorazepam oral. Investigasi aktivitas mutagenik Lorazepam pada *Drosophila melanogaster* menunjukkan bahwa agen ini tidak aktif secara multinas.
Studi pra-implantasi pada tikus dengan Lorazepam oral dosis 20 mg/kg menunjukkan tidak ada gangguan kesuburan..

INTERAKSI OBAT
Benzodiazepin, termasuk Lorazepam, menghasilkan efek depresan SSP aditif bila diberikan bersamaan dengan obat depresan SSP lainnya seperti alkohol, barbiturat, antipsikotik, sedatif/hipnotik, ansiolitik, antidepresan, analgesik narkotik, antihistamin sedatif, antikonvulsan, dan anestetik.
Penggunaan bersamaan obat-obatan sedatif seperti benzodiazepin atau obat terkait dengan opioid meningkatkan risiko sedasi, depresi pernapasan, koma, dan kematian akibat efek depresan SSP yang bersifat aditif. Dosis serta durasi penggunaan bersamaan harus dibatasi. Sistem sitokrom P450 tidak terbukti berperan dalam metabolisme Lorazepam, dan berbeda dengan banyak benzodiazepin lainnya, interaksi farmakokinetik yang melibatkan sistem P450 tidak ditemukan pada Lorazepam.
Tidak ada gangguan terhadap pemeriksaan laboratorium yang diidentifikasi atau dilaporkan selama penggunaan lorazepam.
Penggunaan bersamaan clozapine dan lorazepam dapat menyebabkan sedasi berat, peningkatan saliva berlebihan, dan ataksia.
Pemberian lorazepam bersamaan valproat dapat meningkatkan konsentrasi plasma dan menurunkan klirens lorazepam. Dosis lorazepam harus dikurangi sekitar 50% bila diberikan bersama valproat.
Pemberian lorazepam bersamaan probenesid dapat menyebabkan onset efek yang lebih cepat atau durasi efek yang lebih lama akibat peningkatan waktu paruh dan penurunan total klirens. Dosis lorazepam harus dikurangi sekitar 50% bila diberikan bersama probenesid.
Pemberian teofilin atau aminofilin dapat menurunkan efek sedatif benzodiazepin, termasuk lorazepam.

OVERDOSIS
Dalam pengalaman pascapemasaran, overdosis lorazepam terjadi terutama dalam kombinasi dengan alkohol dan/atau obat-obatan lain.
Dalam penanganan overdosis dengan obat apa pun, harus diingat bahwa kemungkinan telah dikonsumsi lebih dari satu zat.
Tindakan suportif umum dan terapi simptomatik dianjurkan; tanda vital harus dipantau.
Jika terdapat risiko aspirasi, induksi emesis tidak dianjurkan. Pembilasan lambung (*gastric lavage*) dapat dipertimbangkan bila dilakukan segera setelah konsumsi atau pada pasien yang mengalami gejala. Pemberian arang aktif dapat membatasi penyerapan obat. Nilai dialisis pada Lorazepam belum ditentukan secara memadai.
Overdosis benzodiazepin biasanya ditandai dengan derajat depresi sistem saraf pusat mulai dari mengantuk hingga koma. Gejala dapat bervariasi dan mencakup mengantuk, kebingungan mental, kelesuhan, disartria, reaksi paradoks, depresi SSP, hipotonia, depresi pernapasan, dan depresi kardiovaskular. Pada kasus ringan, gejala meliputi mengantuk, kebingungan mental, dan kelesuhan. Pada kasus lebih berat, gejala dapat mencakup ataksia, hipotensi, hipnosis, koma stadium I hingga 3, dan sangat jarang, kematian.
Laporan mengenai benzodiazepin menunjukkan bahwa infus intravena 0,5–4 mg fisostigmin dengan laju 1 mg/menit dapat membalikkan gejala yang mengarah pada overdosis antikolinergik sentral (kebingungan, gangguan ingatan, gangguan visual, halusinasi, delirium). Namun, risiko terkait penggunaan fisostigmin (misalnya induksi kejang) harus dipertimbangkan terhadap manfaat klinisnya. Selain itu, fisostigmin harus digunakan dengan sangat hati-hati bila terdapat bradikardia dan/atau hipotensi.
Lorazepam sulit didialisis. Glukuronida lorazepam, metabolit inaktifnya, mungkin sangat mudah didialisis.
Antagonis benzodiazepin flumazenil dapat digunakan pada pasien rawat inap sebagai terapi ajuvan, bukan sebagai pengganti, dalam penatalaksanaan overdosis benzodiazepin. Dokter harus mewaspadai risiko kejang terkait penggunaan flumazenil, terutama pada pengguna benzodiazepin jangka panjang dan overdosis antidepresan trisiklik.

CARA PENYIMPANAN
Simpan di bawah suhu 30°C, terlindung dari cahaya.
Jauhkan obat dari jangkauan anak-anak.

KEMASAN DAN NOMOR REGISTRASI
Dus, 10 strip @ 10 tablet MERLOPAM 0,5, No. Reg. DPL9833300610A1
Dus, 10 strip @ 10 tablet salut selaput MERLOPAM 2, No. Reg. DPL0033302917A1

Untuk pelaporan Efek Samping dan Keluhan Produk, dapat menghubungi:
Tim Farmakovigilans PT. Mersifarma
Email : farmakovigilans@mersifarma.com
Telepon : 0818-8287-0825

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh:

PT. Mersi
PT. Mersifarma TM
Sukabumi - Indonesia