

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

TEMELOR 4 mg/ml otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka ampula sadrži 4 mg/ml lorazepama (4 mg u ampuli od 1 ml).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: benzilni alkohol, propilenglikol.

Svaki ml sadrži 21 mg benzilnog alkohola.

Svaki ml sadrži 840 mg propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna ili gotovo bezbojna hipertonična otopina, bez vidljivih čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

TEMELOR je indiciran u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina:

- Kao premedikacija, prije kirurških zahvata ili prije dijagnostičkih postupaka.
- Za simptomatsko liječenje patološke tjeskobe i napetosti u bolesnika koji iz nekog razloga ne mogu uzimati peroralne lijekove.

TEMELOR je indiciran u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi od 1 mjeseca starosti:

- Za kontrolu status epilepticusa.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Premedikacija

Za najveći blagotvorni učinak, dozu treba izračunati na temelju tjelesne težine (uobičajena doza je 2-4 mg) i primijeniti je kako slijedi:

a) i.v. primjena:

Da bi se postigao optimalan učinak, treba primijeniti dozu od 0,044 mg/kg do najviše 2 mg, 15-20 minuta prije postupka.

Ova doza (primijenjena i.v.) bit će prikladna za sedaciju većine odraslih bolesnika i ne smije se premašiti u bolesnika starijih od 50 godina.

Mogu se primijeniti veće doze, do 0,05 mg/kg s najvećom dozom od 4 mg.

Potrebna oprema za dišne putove mora biti dostupna neposredno prije intravenske primjene lijeka TEMELOR.

b) i.m. primjena:

Optimalni učinak postiže se primjenom 0,05 mg/kg do najviše 4 mg, s najmanje 2 sata prije predviđenog postupka. Doza se individualno prilagođava.

U starijih ili onesposobljenih bolesnika ili u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre ili s teškim respiratornim ili kardiovaskularnim bolestima, preporučuje se smanjenje doze.

U slučaju lokalne anestezije i u dijagnostičkim postupcima koji zahtijevaju uključivanje bolesnika, istodobna primjena analgetika može biti prikladna.

Dozu treba smanjiti u slučaju istodobne primjene depresora središnjeg živčanog sustava.

TEMELOR se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj štrcaljki.

#### Simptomatsko liječenje patološke tjeskobe i napetosti u bolesnika koji iz nekog razloga ne mogu uzimati peroralne lijekove

Preporučena početna doza je 2-4 mg i.v. ili 0,05 mg/kg i.m. (poželjna je intravenska primjena).

Ako je potrebno, doza se može ponoviti nakon 2 sata. Čim se akutna simptomatologija kontrolira, bolesnik mora dobiti odgovarajuće liječenje za osnovnu bolest.

Primjena tableta lorazepamima može se razmotriti ako je potrebno daljnje liječenje benzodiazepinima.

#### Status epilepticus

*Odrasli:* 4 mg intravenski.

*Starije osobe:* starije osobe mogu reagirati na niže doze; stoga može biti dovoljna polovica normalne doze za odrasle.

*Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 mjeseca i više):* 0,1 mg/kg tjelesne težine intravenski. Najviše 4 mg/dozi.

Brzina infuzije ne smije biti veća od 2 mg/min.

Ako napadaj traje dulje od 10-15 minuta, mora se razmotriti primjena druge doze. Mogu se primijeniti najviše 2 doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Primjena lijeka TEMELOR u djece mlađe od 12 godina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), osim u zbrinjavanju status epilepticusa (vidjeti također dijelove 4.1, 4.3 i 4.4).

#### *Primjena u starijih i onesposobljenih bolesnika*

Kliničke studije su pokazale da bolesnici stariji od 50 godina imaju dublju i produljenu sedaciju kada se lorazepam primjenjuje intravenski.

U normalnim uvjetima početna doza od 2 mg trebala bi biti dovoljna osim ako nije poželjan veći stupanj sedacije i/ili preoperativna oštećenja memorije.

U starijih i onesposobljenih bolesnika početnu dozu smanjiti za otprilike 50% i prilagoditi dozu prema potrebi i podnošljivosti (vidjeti dio 4.4).

#### *Bolesnici s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom*

TEMELOR se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom. Kada se TEMELOR koristi u bolesnika s blagom do umjerenom jetrenom ili bubrežnom insuficijencijom, preporučuje se početna doza od 0,05 mg/kg (ali ne više od 2 mg).

#### Način primjene

Za intramuskularnu i intravensku primjenu.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

TEMELOR se ne smije davati intraarterijski. Kao i kod drugih injekcijskih benzodiazepina, intraarterijska injekcija može uzrokovati arterijski spazam koji uzrokuje gangrenu i može zahtijevati amputaciju.

TEMELOR je također kontraindiciran u bolesnika s:

- sindromom apneje u snu;
- teškom respiratornom insuficijencijom;
- poznatom preosjetljivosti na benzodiazepine;
- miastenijom gravis;
- teškim oštećenjem jetre.

TEMELOR je kontraindiciran u djece mlađe od 12 godina, osim za kontrolu status epilepticusa.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Intravenska primjena

Za intravensku primjenu, lorazepam treba razrijediti s jednakom količinom kompatibilnog otapala (vidjeti dio 6.6).

Intravensku primjenu treba provoditi polako i uzastopno.

Potrebno je osigurati da se injekcija ne dogodi intraarterijski i da ne dolazi do perivaskularne ekstravazacije.

##### Alkohol

Podnošljivost za alkohol i druge depresive središnjeg živčanog sustava smanjit će se u prisutnosti lorazepama, stoga se bolesnicima treba savjetovati da izbjegavaju TEMELOR ili da koriste smanjenu dozu.

Alkoholna pića se ne smiju primjenjivati najmanje 24 do 48 sati nakon primitka lijeka TEMELOR, zbog općeg aditivnog depresivnog učinka benzodiazepina na središnji živčani sustav.

##### Smanjenje odgovora/performansi

Preporučuje se da bolesnici liječeni lorazepamom ostanu na promatranju 24 sata nakon primjene posljednje doze.

Ako se lorazepam koristi za kratkotrajne postupke ambulantno, bolesnik mora biti u pratnji odgovorne odrasle osobe u trenutku otpusta.

Bolesnike treba upozoriti da ne voze vozila ili poduzimaju aktivnosti koje zahtijevaju pažnju 24-48 sati nakon primjene.

Smanjenje učinka može trajati duže vrijeme zbog visoke dobi bolesnika, istodobne primjene drugih lijekova, stresa zbog operacije ili općeg stanja bolesnika. Bolesnike se također treba upozoriti da prerano hodanje (unutar 8 sati nakon primjene lorazepama) može dovesti do ozljede zbog pada.

##### Endoskopski postupci

Nema dovoljno podataka koji bi opravdali primjenu lorazepama u endoskopskim postupcima u ambulantnih bolesnika.

Ako se ovi postupci provode u hospitaliziranih bolesnika, nužna je odgovarajuća opservacija u sobi za oporavak, a refleksna aktivnost ždrijela mora se smanjiti lokalnom anestezijom prije endoskopskog postupka.

##### Koma/šok

Nema podataka koji bi mogli opravdati uporabu lorazepama u komi ili šoku.

##### Istodobna primjena sa skopolaminom

Istodobna primjena sa skopolaminom se ne preporučuje jer ova kombinacija može dovesti do povećane incidencije sedacije, halucinacija i iracionalnog ponašanja.

### Rizik od istodobne primjene s opioidima

Istodobna primjena lorazepamima i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je lorazepam s opioidima mora biti rezervirano za bolesnike u kojih nije moguće alternativno liječenje. Ako se donese odluka o istodobnom propisivanju lorazepamima s opioidima, treba upotrijebiti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što je moguće kraće (vidi i opće preporuke za doziranje u dijelu 4.2).

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. S tim u vezi, preporuča se obavijestiti bolesnika i njihove skrbnike (ako je primjenjivo) kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

### Status epilepticus

Potreban je oprez kod primjene lorazepamima u bolesnika sa statusom epilepticusom, osobito u bolesnika koji su primili druge depresive središnjeg živčanog sustava ili bolesnike koji su teško bolesni.

Treba razmotriti mogućnost depresije disanja ili djelomične opstrukcije respiratornog trakta. Na raspolaganju mora biti odgovarajuća oprema za oživljavanje.

### Psihotični ili depresivni poremećaji

Lorazepam nije namijenjen primarnom liječenju psihotičnih bolesti ili depresivnih poremećaja i ne smije se koristiti kao monoterapija u depresivnih bolesnika.

Benzodiazepini mogu imati dizinhibirajući učinak i mogu osloboditi suicidalne sklonosti u depresivnih bolesnika.

### Dugotrajna primjena lorazepamima

Nema podataka koji bi potkrijepili dugotrajnu uporabu lorazepamima.

Neki bolesnici su tijekom liječenja benzodiazepinima razvili diskraziju krvi; u nekih je uočeno povećanje vrijednosti jetrenih enzima.

Ako se smatra da je produljeno liječenje klinički nužno, preporučuju se redovite pretrage krvi i jetrene funkcije.

Produženo liječenje benzodiazepinima se mora smanjivati postupno.

### Stariji bolesnici

Kao i kod bilo kakve premedikacije, krajnji oprez je potreban kod primjene lorazepamima u starijih ili teško bolesnih i bolesnika s ograničenom retencijom pluća (COPD, sindrom apneje u snu), zbog mogućnosti apneje i/ili hipoksičnog zatajenja srca. Oprema za oživljavanje za pomoć pri ventilaciji mora biti lako dostupna.

Lorazepam treba primjenjivati oprezno u starijih osoba zbog rizika od sedacije i/ili mišićno-koštane slabosti koja može povećati rizik od pada, uz ozbiljne posljedice u ovoj populaciji. Starijim bolesnicima se mora primijeniti smanjenu dozu (vidjeti dio 4.2).

### Poremećaj funkcije bubrega ili jetre

Bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre se mora pažljivo pratiti i dozu se mora pažljivo prilagoditi njihovim reakcijama. Niže doze mogu biti dovoljne u ovih bolesnika.

Iste mjere opreza vrijede za starije ili onespobljene bolesnike i bolesnike s kroničnom respiratornom insuficijencijom.

### Bubrežna insuficijencija

Lorazepam se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Ako se lorazepam koristi u bolesnika s blagom do umjerenom bolešću jetre ili bubrega, mora se koristiti najnižu učinkovitu dozu jer se trajanje učinka može produljiti u tim okolnostima.

### Akutni glaukom uskog kuta

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s akutnim glaukomom uskog kuta.

### Paradoksalne reakcije

Anksioznost može biti simptom raznih drugih stanja. Treba uzeti u obzir da prigovor bolesnika može biti povezan s osnovnim fizičkim ili psihijatrijskim stanjem za koje je dostupno specifičnije liječenje.

Tijekom liječenja benzodiazepinima, povremeno su se javljale paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, očaj, napadi gnjeva, noćne more, halucinacije, psihoze i neprikladno ponašanje. Takve se reakcije češće javljaju u djece i starijih osoba. Ako se to dogodi, treba prekinuti primjenu lijeka.

### Hipotenzija

Iako se hipotenzija javlja samo rijetko, benzodiazepini treba primjenjivati oprezno u bolesnika u kojih pad krvnog tlaka može dovesti do kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih komplikacija. To je osobito važno u starijih bolesnika.

### Proksimalni gastrointestinalni poremećaj

Kod štakora liječenih lorazepamom više od jedne godine u dozi od 6 mg/kg/dan, opažena je dilatacija jednjaka. Doza bez učinka bila je 1,25 mg/kg/dan (približno 6 puta veća od najviše terapijske doze u ljudi, što je 10 mg/dan). Učinak je bio reverzibilan samo ako je liječenje prekinuto unutar dva mjeseca nakon što je ovaj fenomen prvi put uočen. Klinički značaj ovoga nije jasan. Međutim, kod dugotrajne primjene lorazepama i u gerijatrijskih bolesnika potreban je oprez i potrebna je česta kontrola simptoma proksimalnog gastrointestinalnog poremećaja. Ne preporučuje se uporaba lorazepama tijekom duljeg razdoblja.

### Anterogradna amnezija

Benzodiazepini mogu uzrokovati anterogradnu amneziju. To se obično događa nekoliko sati nakon gutanja. Stoga, kako bi se smanjio rizik, bolesnici bi morali moći neprekidno spavati 7/8 sati (vidjeti također dio 4.8).

### Pedijatrijska populacija

Primjena lorazepama kontraindicirana je u djece mlađe od 12 godina, osim u zbrinjavanju status epilepticusa (vidjeti dijelove 4.1, 4.2 i 4.3).

Nakon primjene lorazepama, posebno u novorođenčadi s vrlo niskom porođajnom težinom, zabilježeni su epileptički napadi i mioklonus.

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol i propilenglikol (vidjeti niže "Informacije o pomoćnim tvarima").

Djeca mogu biti osjetljiva na druge sastojke ovog lijeka: benzilni alkohol i propilenglikol. Benzilni alkohol može uzrokovati toksične ili anafilaktoidne reakcije u dojenčadi i djece do 3 godine starosti (vidjeti dio 4.3).

### Zloupotreba droga i ovisnost

Ne postoje klinički podaci o zlostavljanju ili ovisnosti. Međutim, na temelju iskustva s peroralnim benzodiazepinima, liječnici moraju biti svjesni da ponavljajuća primjena lorazepama tijekom dugog vremenskog razdoblja može dovesti do fizičke i/ili psihološke ovisnosti.

Rizik se povećava s većim dozama i dugotrajnijom upotrebom, a dodatno se povećava u bolesnika s anamnezom alkoholizma ili zlouporabe droga.

U slučaju fizičke ovisnosti, nagli prekid liječenja može biti povezan sa simptomima ustezanja. Simptomi koji se javljaju nakon prestanka uzimanja peroralnih benzodiazepina uključuju glavobolje, bolove u mišićima, anksioznost, napetost, depresiju, nesanicu, nemir, konfuziju, razdražljivost, znojenje i povratne simptome u kojima su se simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinom povećali. Može biti teško razlikovati te simptome od originalnih simptoma zbog kojih je lijek propisan.

U teškim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, tinitus, obamrlost i trnci ekstremiteta, osjetljivost na svjetlo, buku i fizički kontakt, nenamjerni pokreti, povraćanje, halucinacije i konvulzije. Konvulzije se mogu češće javiti u bolesnika s već postojećom konvulzivnom bolešću ili u bolesnika koji koriste druge lijekove koji smanjuju prag konvulzije, kao što su antidepresivi.

Simptomi ustezanja, a osobito oni ozbiljniji, javljaju se češće u bolesnika koji se liječe visokim dozama tijekom dugog vremenskog razdoblja. Međutim, simptomi ustezanja su također prijavljeni nakon prekida liječenja benzodiazepinima u terapijskim dozama, osobito ako se liječenje naglo prekine. Budući da je rizik od simptoma ustezanja/fenomena oporavka veći ako se liječenje naglo zaustavi, lijek se mora postupno smanjivati.

#### Informacije o pomoćnim tvarima

##### *Benzilni alkohol*

Ovaj lijek sadrži 21 mg benzilnog alkohola u svakom ml otopine za injekciju (vidjeti dio 2).  
Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Intravenska primjena benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim nuspojavama i smrću u novorođenčadi ("sindrom dahtanja"). Iako normalne terapijske doze ovog lijeka obično oslobađaju količine benzilnog alkohola znatno niže od doza prijavljenih u vezi sa sindromom dahtanja, minimalna količina benzilnog alkohola kod koje se može pojaviti toksičnost nije poznata.

Prijevremeno rođena novorođenčad i novorođenčad niske porođajne težine imaju veću vjerojatnost za razvoj toksičnosti. Formulacije koje sadrže benzilni alkohol ne smiju se koristiti dulje od 1 tjedna u djece mlađe od 3 godine, osim ako je to neophodno.

Ako je primjena ovog lijeka nužna, važno je uzeti u obzir kombinirani dnevni metabolički teret benzilnog alkohola iz svih izvora. Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u trudnica ili dojilja ili u osoba s oštećenjem jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

##### *Propilenglikol*

Ovaj lijek sadrži 840 mg propilenglikola u svakom ml otopine za injekciju (vidjeti dio 2).

Medicinski nadzor, uključujući mjerenje osmolarnog i/ili anionskog jaza, potreban je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre koji primaju  $\geq 50$  mg/kg/dan propilenglikola. Prijavljene su različite nuspojave koje se pripisuju propilenglikolu, kao što su bubrežna disfunkcija (akutna tubularna nekroza), akutno zatajenje bubrega i disfunkcija jetre.

Dugotrajna primjena lijekova koji sadrže propilenglikol, kao i istodobna primjena s drugim supstratima alkoholne dehidrogenaze (npr. etanol), povećavaju rizik od nakupljanja i toksičnosti propilenglikola, osobito u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

Populacija predisponirana za nakupljanje propilenglikola i povezanih potencijalnih nuspojava uključuje bolesnike s oštećenim enzimskim sustavom za alkohol i aldehid dehidrogenazu, uključujući pedijatrijske bolesnike mlađe od 5 godina, trudnice, bolesnike s teškom bolešću bubrega ili jetre i one koji se liječe disulfiramom ili metronidazolom.

Doze propilenglikola od 1 mg/kg/dan mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave u novorođenčadi; doze od  $\geq 50$  mg/kg/dan mogu uzrokovati nuspojave u djece mlađe od 5 godina, osobito ako beba ili dijete prima druge lijekove koji sadrže propilenglikol ili alkohol.

Primjenu  $\geq 50$  mg/kg/dan propilenglikola trudnicama ili dojiljama treba razmotriti od slučaja do slučaja (vidjeti dio 4.6).



#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Benzodiazepini, uključujući lorazepam, proizvode aditivne učinke depresije CNS-a kada se primjenjuju istodobno s drugim sredstvima kao što su alkohol, barbiturati, antipsihotici, sedativi/hipnotici, anksiolitici, antidepresivi, narkotički analgetici, sedativni antihistaminici, antikonvulzivi i anestetici.

##### Alkohol

Ne preporučuje se istodobna primjena s alkoholom.

##### Haloperidol

Prijavljeni su slučajevi apneje, kome, bradikardije, zastoja srca i smrti pri istodobnoj primjeni lorazepama i haloperidola.

##### Skopolamin

Istodobna primjena skopolamina pokazala je povećanu incidenciju sedacije, halucinacija i iracionalnog ponašanja.

##### Klozapin

Istodobna primjena klozapina i lorazepama može uzrokovati izraženu sedaciju, prekomjerno salivaciju i ataksiju.

##### Valproat

Valproat može inhibirati glukuronidaciju lorazepama (povećane razine u serumu: povećan rizik od omamljenosti).

##### Probenecid

Probenecid povećava poluživot lorazepama i smanjuje klirens zbog inhibicije glukuronidacije.

##### Opioidi

Istodobna primjena sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je lorazepam s opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog učinka depresije CNS-a. Doza i trajanje kod istodobne primjene moraju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4).

Nisu zabilježene niti prijavljene interakcije s laboratorijskim pretragama.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o uporabi lorazepama tijekom trudnoće. Kad se lorazepam primjenjuje tijekom trudnoće, hipotermija, respiratorna depresija i hipotonija (sindrom 'floppy infant') mogu se pojaviti kao posljedica farmakološkog djelovanja lorazepama u novorođenčeta.

U slučaju produljene uporabe, u djeteta se mogu pojaviti simptomi ustezanja.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrio-razvojni razvoj, porod ili postnatalni razvoj.

TEMELOR se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako je to neophodno u što kraćem razdoblju i u najnižoj mogućoj dozi.

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol i propilenglikol (vidjeti dio 4.4 „Informacije o pomoćnim tvarima”). Benzilni alkohol može proći kroz placentu. Nije dokazano da propilenglikol uzrokuje reproduktivnu ili razvojnu toksičnost kod životinja ili ljudi, ali propilenglikol može dospjeti u fetus. Primjenu  $\geq 50$  mg/kg/dan propilenglikola trudnicama treba razmotriti od slučaja do slučaja.

##### Dojenje

Lorazepam u malim količinama prolazi u majčino mlijeko. Tijekom primjene lijeka TEMELOR dojenje se ne preporučuje.

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol i propilenglikol (vidjeti dio 4.4 „Informacije o pomoćnim tvarima”). Benzilni alkohol prisutan u serumu majke vjerojatno će prijeći u majčino mlijeko i dojeno dijete ga može uzimati oralno. Nije dokazano da propilenglikol uzrokuje reproduktivnu ili razvojnu toksičnost kod životinja ili ljudi, ali propilenglikol prelazi u majčino mlijeko i dojeno dijete ga može uzimati kroz usta. Primjenu  $\geq 50$  mg/kg/dan propilenglikola dojiljama treba razmotriti od slučaja do slučaja.

#### Plodnost

Nema podataka o mogućim učincima parenteralno primijenjenog lorazepama na žensku plodnost.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Kao i svi bolesnici koji koriste inhibitore središnjeg živčanog sustava, bolesnike koji uzimaju lorazepam treba upozoriti da ne smiju rukovati opasnim strojevima ili voziti vozila dok su pospani ili omamljeni.

Bolesnike treba savjetovati da ne voze vozila ili poduzimaju aktivnosti koje zahtijevaju pažnju tijekom 24 do 48 sati nakon primjene lorazepama. Smanjenje učinka može trajati dulje vrijeme zbog visoke dobi bolesnika, istodobne primjene drugih sredstava, stresa zbog operacije ili općeg stanja bolesnika.

#### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave su obično primijećene na početku liječenja. Obično postaju manje teške ili se povlače s nastavkom liječenja ili smanjenjem doze.

Prijavljeni događaji ovise o dozi, putu primjene i istodobnoj primjeni drugih lijekova koji potiskuju središnji živčani sustav.

Sljedeće nuspojave su zabilježene sa sljedećom učestalošću: Vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

<i>Organski sustav</i>	<i>Vrlo često</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>Često</i> ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	<i>Manje često</i> ( $\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$ )	<i>Rijetko</i> ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$ )
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>				Diskrazija krvi
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			Konfuzija, depresija, emocionalna ravnodušnost, poremećaji spavanja, promjene libida	Privremena anterogradna amnezija ili poremećaj pamćenja, paradoksalne reakcije*
<i>Poremećaji</i>		Sedacija,	Glavobolja,	



<i>Organski sustav</i>	<i>Vrlo često</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>Često</i> ( $\geq 1/100$ i < 1/10)	<i>Manje često</i> ( $\geq 1/1\ 000$ i < 1/100)	<i>Rijetko</i> ( $\geq 1/10\ 000$ i < 1/1\ 000)
<i>živčanog sustava</i>		omamljenost, omaglica, ataksija	smanjena pozornost	
<i>Poremećaji oka</i>			Poremećaji vida, diplopija	
<i>Krvožilni poremećaji</i>				Hipotenzija, hipertenzija
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			Mučnina, gastrointestinalni simptomi	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				Abnormalni testovi jetrene funkcije
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			Alergijske reakcije na koži	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		Slabost mišića		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Umor			

\*Tijekom liječenja benzodiazepinima, povremeno su zabilježene paradoksalne reakcije poput agitacije, nervoze, razdražljivosti, agresivnosti, očajavanja, napada bijesa, noćnih mora, halucinacija, psihoza i neprimjerenog ponašanja. Veća je vjerojatnost za pojavu ovih reakcija u djece i starijih osoba.

Nakon intramuskularne primjene: zabilježena je bol, osjećaj pečenja i crvenilo na mjestu injiciranja.

Nakon intravenske primjene: primijećen je lokalni flebitis, bol odmah nakon injekcije i crvenilo tijekom 24-satnog razdoblja promatranja.

1,6% bolesnika prijavilo je bol odmah nakon injekcije, dok je 0,5% bolesnika prijavilo bol 24 sata nakon injekcije.

Intraarterijska injekcija može dovesti do arterijskog spazma, što može rezultirati gangrenom radi koje je potrebna amputacija (vidjeti dio 4.3).

Određeni gubitak djelotvornosti sedativnog i hipnotičkog učinka benzodiazepina može se pojaviti nakon ponavljajuće primjene tijekom nekoliko tjedana.

Nakon ponavljajuće primjene, može se pojaviti tolerancija na učinke benzodiazepina.

Tijekom primjene benzodiazepina može se manifestirati prethodno postojeća depresija.

U bolesnika s teškom sedacijom može doći do djelomične opstrukcije dišnog sustava.

Intravenska primjena lorazepamama, samostalno i u većoj dozi od preporučene ili u preporučenoj dozi istodobno s drugim lijekovima koji se koriste tijekom anestezije, može uzrokovati ozbiljnu sedaciju.

Stoga treba imati dostupnu opremu za održavanje dišnih putova otvorenima i za potporu disanju/ventilaciji te je koristiti prema potrebi.

Anterogradna amnezija se može pojaviti tijekom primjene terapijskih doza lorazepamama, pri čemu

se rizik povećava kod primjene većih doza. Amnestički učinci mogu biti popraćeni neprimjerenim ponašanjem (vidjeti također dio 4.4).

Tijekom primjene lorazepamama, rijetko je prijavljena toksičnost propilenglikola (npr. laktatna acidoza, hiperosmolalnost, hipotenzija).

Ostali simptomi toksičnosti propilenglikola su nereagiranje, tahipneja, tahikardija, dijaforeza i toksičnost središnjeg živčanog sustava, uključujući epileptičke napade i intraventrikularno krvarenje. Takvi se simptomi mogu očekivati u bolesnika s renalnom insuficijencijom i u djece (vidjeti također dio 4.4).

#### Zlouporaba lijeka i ovisnost (vidjeti dio 4.4)

Primjena lorazepamama (također u terapijskim dozama) može dovesti do fizičke ovisnosti.

Simptomi koji su zabilježeni nakon prekida liječenja benzodiazepinom uključuju: glavobolju, bolove u mišićima, anksioznost, napetost, depresiju, nesanicu, nemir, konfuziju, razdražljivost, znojenje i rebound simptome, te simptome koji su doveli do liječenja benzodiazepinima, a ponovno se javljaju se u većem opsegu. Može biti teško razlikovati ove simptome od izvornih simptoma za koje je lijek indiciran.

U teškim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, tinitus, utrnulost i trnci u ekstremitetima, osjetljivost na svjetlo, zvučni i fizički kontakt, nevoljni pokreti, povraćanje, halucinacije i konvulzije.

Konvulzije se mogu češće javiti u bolesnika s anamnezom konvulzija ili u bolesnika koji koriste druge lijekove koji smanjuju prag konvulzija, kao što su antidepresivi.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave; navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

#### Simptomi i liječenje predoziranja

Kao i kod drugih benzodiazepina, predoziranje neće uzrokovati situaciju opasnu po život, osim u kombinaciji s drugim lijekovima s inhibicijskim učincima na središnji živčani sustav (uključujući alkohol).

Kod liječenja predoziranja bilo kojim lijekom mora se imati na umu da je bolesnik možda uzimao različite lijekove.

Posebnu pozornost se mora obratiti na respiratorne i kardiovaskularne funkcije na intenzivnoj njezi.

Predoziranje benzodiazepinima obično rezultira različitim stupnjevima potiskivanja središnjeg živčanog sustava, od pospanosti do kome. U blagim slučajevima, simptomi uključuju pospanost, mentalnu konfuziju i letargiju. U teškim slučajevima, mogu se pojaviti simptomi kao što su ataksija, hipotenzija, hipotonija, respiratorna depresija, rijetko koma (stadiji 1 do 3) i, vrlo rijetko, smrt bolesnika.

Flumazenil može biti koristan kao antidot.

Ovaj lijek sadrži propilenglikol. Prijavljene su različite nuspojave s visokim dozama (500 mg/kg/dan ili više) ili produljenom primjenom propilenglikola, kao što su hiperosmolalnost, laktacidoza; oštećena bubrežna funkcija (akutna tubularna nekroza), akutno zatajenje bubrega; kardiotoksičnost (aritmija, hipotenzija); poremećaji središnjeg živčanog sustava (depresija, koma, napadaji); depresija disanja, dispneja; poremećena funkcija jetre; hemolitička reakcija (intravaskularna hemoliza) i hemoglobinurija; ili multi-organsko zatajenje. Takva izloženost može se postići ako doza lijeka značajno premašuje preporučenu dozu. Rizik od ovih simptoma je veći u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom i u djece (vidjeti dio 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Derivati benzodiazepina  
ATK oznaka: N05BA06

Lorazepam je benzodiazepin. Ima anksiolitička, sedacijska, hipnotička, antikonvulzivna i miorelaksirajuća svojstva. Točan mehanizam djelovanja benzodiazepina još nije u potpunosti razjašnjen. Čini se da djeluju kroz različite mehanizme. Benzodiazepini će vjerojatno djelovati vezanjem na specifične receptore na različitim mjestima središnjeg živčanog sustava. Djelujući na ovaj način, pojačavaju sinaptičku ili presinaptičku inhibiciju postignutu gama aminomaslačnom kiselinom ili izravno utječu na mehanizme odgovorne za pokretanje akcijskih potencijala.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Lorazepam se brzo apsorbira nakon intramuskularne primjene. Vršne koncentracije u plazmi postižu se približno 60 do 90 minuta nakon intramuskularne primjene. Srednja vrijednost eliminacije poluvijeka nekonjugiranog lorazepama u ljudskoj plazmi je približno 12 do 16 sati nakon intramuskularne ili intravenske primjene. Na temelju poluvijeka eliminacije, koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 3 do 5 dana.

### Distribucija

Nakon intravenske primjene, srednji volumen distribucije iznosi približno 1,3 litre/kg. Nevezani lorazepam neometano prolazi krvno-moždanu barijeru putem pasivne difuzije. Lorazepam se približno 92% veže na proteine ljudske plazme pri koncentraciji lorazepama od 160 ng/ml.

### Biotransformacija

Lorazepam se metabolizira u farmakološki neaktivan glukuronid jednostavnim procesom u jednom koraku. Postoji minimalan rizik od nakupljanja nakon ponovljenih doza, pružajući široke granice sigurnosti. Ukupni klirens lorazepama nakon intravenske doze iznosi približno 1,0-1,2 ml/min/kg.

Lorazepam nema glavnih aktivnih metabolita.

Na temelju *in vitro* studija, više UGT enzima pridonosi jetrenoj glukuronidaciji R- i S-lorazepama. I R- i S-lorazepam su glukuronidirani s UGT2B4, 2B7 i 2B15; drugi jetreni i ekstrahepatalni UGT enzimi također su metabolizirali i R- i S-lorazepam *in vitro*.

### Eliminacija

Dob nema klinički značajan učinak na kinetiku lorazepama. U jednom ispitivanju zabilježeno je statistički značajno smanjenje ukupnog klirensa u starijih bolesnika, ali poluvrijeme eliminacije nije bilo značajno pogođeno.

Nakon jedne intravenske doze lorazepama od 2 mg i 4 mg malim skupinama zdravih ispitanika (n=6 odnosno n=7 ispitanika), procijenjeno je da je kumulativno izlučivanje lorazepam glukuronida urinom veće od 80% doze.

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

*Novorođenčad (od rođenja do 1 mjeseca starosti):* Nakon jedne intravenske doze lorazepama od 0,05 mg/kg (n=4) ili 0,1 mg/kg (n=6), srednji ukupni klirens normaliziran je na tjelesnu težinu za 80% smanjen u odnosu na normalne odrasle osobe, terminalni poluživot povećao se 3 puta, a volumen distribucije u novorođenčadi s neonatalnom asfiksijom smanjio se za 40% u odnosu na normalne odrasle osobe. Sva novorođenčad imala je gestacijsku dob od  $\geq 37$  tjedana.

Nije primijećena značajna razlika povezana s dobi u normaliziranom klirensu tjelesne težine u djece, adolescenata i odraslih, u 50 djece u dobi od 2,3 do 17,8 godina. Populacijska farmakokinetička analiza u djece (isključujući novorođenčad) također ukazuje na sličnu farmakokinetiku u odraslih.

#### *Starije osobe*

Nakon jedne intravenske doze lorazepama od 1,5 do 3 mg po injekciji, srednji ukupni tjelesni

klirens lorazepama bio je smanjen za približno 20% u starijih ispitanika u odnosu na mlađe odrasle osobe.

#### *Spol*

Spol nema utjecaja na farmakokinetiku lorazepama.

#### *Renalna insuficijencija*

U farmakokinetičkim ispitivanjima s jednom dozom u bolesnika s različitim stupnjevima renalne insuficijencije, u rasponu od blagog do potpunog zatajenja, nisu uočene značajne promjene u apsorpciji, klirensu ili izlučivanju lorazepama. Izlučivanje neaktivnog glukuronidnog metabolita značajno je smanjeno. U ispitivanju u kojem je lorazepam primijenjen subkronično u 2 bolesnika s kroničnom renalnom insuficijencijom, zabilježeno je smanjenje eliminacije i istodobno produljenje poluvijeka eliminacije lorazepama. Hemodijaliza nije imala značajan učinak na farmakokinetiku nemetaboliziranog lorazepama, ali je uzrokovala značajan klirens neaktivnog glukuronida u plazmi.

#### *Insuficijencija jetre*

U bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (hepatitis, ciroza zbog prekomjerne konzumacije alkohola), nije primijećena promjena u klirensu lorazepama.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nije primjenjivo.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Makrogol 400  
Benzilni alkohol  
Propilenglikol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvoreno: 18 mjeseci.

#### Stabilnost nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizička stabilnost u primjeni je dokazana za 1 sat na temperaturi od 2 – 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah, osim ako postupak otvaranja/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobne kontaminacije. Ako se ne koristi odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 – 8°C). Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja/prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

TEMELOR je pakiran u ampulu od prozirnog stakla tipa I (Ph.Eur) s kapacitetom punjenja 2 ml. Ampule su umetnute u lijevane podloške od polivinilklorida, koji se zatim zatvaraju zaštitnom PE prozирnom folijom.

Podloški od polivinilklorida su umetnuti u kartonsku kutiju zajedno s uputom o lijeku.

Kutija s 5 i 10 ampula s 1 ml otopine.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

TEMELOR je lagano viskozан kada se ohladi.

### Intramuskularna primjena:

Kako bi se olakšala intramuskularna primjena, preporučuje se razrjeđivanje s jednakim volumenom kompatibilne otopine, kao što je otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju, 5% glukoza ili voda za injekcije.

TEMELOR se također može primijeniti nerazrijeđen, ako se daje duboko u veliku mišićnu masu.

### Intravenska primjena:

U slučaju intravenske primjene, TEMELOR se uvijek mora razrijediti s jednakim volumenom otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju, 5% glukoze ili vode za injekcije.

Brzina injekcije ne smije prelaziti 2 mg/min. Parenteralni lijekovi moraju se vizualno pregledati na prisutnost čestica ili promjena boje prije primjene.

### *Upute za razrjeđivanje za intravensku primjenu*

Uvucite željenu količinu lijeka TEMELOR u štrcaljku, a zatim polako uvucite željeni volumen otapala. Lagano uvucite klip kako biste osigurali dodatni prostor za miješanje. Odmah promiješajte sadržaj uzastopnim okretanjem štrcaljke dok ne nastane homogena otopina. Nemojte snažno tresti jer će to prouzročiti mjehuriće zraka.

TEMELOR se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj štrcaljki. Nemojte koristiti ako je otopina razvila boju ili precipitat (vidjeti dio 4.2).

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Medochemie Ltd  
1-10 Constantinoupoleos  
3011 Limassol  
Cipar

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-641923492

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

08. srpnja 2019./ 16. svibnja 2024.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

16.05.2024.