

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lorazepam Macure 4 mg/ml raztopina za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena ampula vsebuje 4 mg/ml lorazepama (4 mg v 1 ml ampuli).

Pomožne snovi z znanim učinkom: benzilalkohol, propilenglikol.

En ml vsebuje 21 mg benzilalkohola.

En ml vsebuje 840 mg propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna ali skoraj brezbarvna hipertonična raztopina, brez vidnih delcev.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo Lorazepam Macure je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let:

- kot predzdravljenje pred kirurškimi posegi ali diagnostičnimi postopki,
- za simptomatsko zdravljenje patološke anksioznosti in napetosti pri bolnikih, ki iz nekega razloga ne morejo vzeti peroralnih zdravil.

#### 4.2. Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### Predzdravljenje

Za največji koristen učinek je treba odmerek izračunati na podlagi telesne mase (običajni odmerek je 2 - 4 mg) in ga dati na sledeči način:

##### a) i.v. dajanje

Za najboljši učinek se uporabijo odmerki 0,044 mg/kg do največ 2 mg, in sicer 15 - 20 minut pred posegom.

Ta odmerek (dan intravensko) zadošča za sedacijo večine odraslih bolnikov in se običajno ne sme preseči pri bolnikih, starejših od 50 let.

Lahko se uporabijo večji odmerki, do 0,05 mg/kg oziroma največ 4 mg.

Potrebna oprema za vzpostavitev dihalne poti mora biti na voljo neposredno pred intravenski dajanjem zdravila Lorazepam Macure.

##### b) i.m. dajanje

Najboljši učinek se doseže z dajanjem 0,05 mg/kg do največ 4 mg, in sicer najmanj 2 uri pred načrtovanim posegom. Odmerek se individualno prilagodi.

Pri starejših ali oslabeledih bolnikih ali pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic ali jeter ali z resno boleznijo dihal ali obtočil se priporoča zmanjšanje odmerka.

V primeru lokalne anestezije ter pri diagnostičnih postopkih, pri katerih je potrebno sodelovanje bolnika, se lahko sočasno uporabi analgetik.

V primeru sočasnega dajanja depresorjev osrednjega živčnega sistema je treba odmerek zmanjšati.

Zdravilo Lorazepam Macure se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti injekcijski brizgi.

Simptomatsko zdravljenje patološke anksioznosti in napetosti pri bolnikih, ki iz nekega razloga ne morejo vzeti peroralnih zdravil

Priporočeni začetni odmerek je 2 - 4 mg i.v. ali 0,05 mg/kg i.m. (preferira se intravensko dajanje).

Po potrebi se lahko odmerek ponovno aplicira po 2 urah. Takoj ko so akutni simptomi obvladani, mora bolnik dobiti ustrezno zdravljenje za osnovno bolezen.

Če je potrebno nadaljnje zdravljenje z benzodiazepini, je treba razmisliti o uporabi tablet lorazepama.

#### *Pediatrična populacija*

Uporaba zdravila Lorazepam Macure pri otrocih, mlajših od 12 let, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### *Uporaba pri starejših in oslabeledih bolnikih*

Klinične študije so pokazale, da je pri bolnikih, starejših od 50 let, sedacija po intravenskem dajanju lorazepama globlja in daljša.

V normalnih okoliščinah bi moral zadoščati začetni odmerek 2 mg, razen če je želena globlja sedacija in/ali zmanjšanje predoperativnega pomnjenja.

Pri starejših in oslabeledih bolnikih je treba začetni odmerek zmanjšati za približno 50 % ter odmerke prilagoditi glede na potrebe in prenašanje (glejte poglavje 4.4).

#### *Bolniki z insuficienco ledvic ali jeter*

Zdravilo Lorazepam Macure se ne priporoča za uporabo pri bolnikih s hudo insuficienco jeter. Če se zdravilo Lorazepam Macure uporablja pri bolnikih z blago do zmerno insuficienco jeter ali ledvic, se priporoča začetni odmerek 0,05 mg/kg (vendar ne več kot 2 mg).

#### Način uporabe

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Lorazepam Macure se ne sme dajati intraarterijsko. Tako kot pri drugih benzodiazepinih za injiciranje, lahko intraarterijsko injiciranje povzroči arterijski spazem, ki povzroči gangreno in lahko privede do amputacije.

Zdravilo Lorazepam Macure je kontraindicirano tudi pri bolnikih, ki imajo:

- sindrom apneje med spanjem,
- hudo respiratorno insuficienco,
- znano preobčutljivost na benzodiazepine,
- miastenijo gravis,
- hudo ledvično insuficienco.

Zdravilo Lorazepam Macure je kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 12 let.

### **4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Intravenska uporaba

Za intravensko uporabo je treba lorazepam redčiti z združljivim topilom (glejte poglavje 6.6).

Intravensko dajanje se mora izvajati počasi in večkrat.

Treba je poskrbeti, da injiciranje ni intraarterijsko in da ne pride do perivaskularne ektravazacije.

### Alkohol

Prenašanje alkohola in drugih depresorjev osrednjega živčnega sistema (OŽS) je v prisotnosti lorazepamoma zmanjšano, zato je treba bolnikom svetovati, da ne uporabijo zdravila Lorazepam Macure ali uporabijo zmanjšan odmerek.

Alkoholne pijače bolniki ne smejo zaužiti še vsaj 24 ur do 48 ur po prejemu zdravila Lorazepam Macure zaradi splošnega aditivnega depresornega učinka benzodiazepinov na osrednji živčni sistem.

### Zmanjšanje odzivnosti/zmogljivosti

Priporoča se, da bolnike, zdravljene z lorazepamom, natančno spremljamo 24 ur po dajanju zadnjega odmerka.

Če se lorazepam uporablja za kratke posege pri ambulantni obravnavi, mora bolnika ob odpustu spremljati odgovorna odrasla oseba.

Bolnike je treba opozoriti, naj še 24 - 48 ur po prejemu zdravila ne vozijo ali izvajajo dejavnosti, ki zahtevajo pozornost.

Zmanjšana zmogljivost je lahko prisotna dlje časa zaradi visoke starosti bolnika, sočasne uporabe drugih zdravil, stresa zaradi kirurškega posega ali splošnega stanja bolnika. Bolnike je treba opozoriti tudi, da lahko pri prezgodnjem poskusu hoje (manj kot 8 ur po prejemu lorazepamoma) pride do poškodb zaradi spotikanja.

### Endoskopski posegi

Ni dovolj podatkov za utemeljitev uporabe lorazepamoma pri endoskopskih posegih pri ambulantnih bolnikih.

Če se ti posegi izvajajo pri hospitaliziranih bolnikih, je potrebno ustrezno opazovanje v sobi za okrevanje ter zmanjšanje aktivnosti žrelnega refleksa z lokalno anestezijo pred endoskopskim posegom.

### Koma/šok

Ni podatkov za utemeljitev uporabe lorazepamoma pri komi ali šoku.

### Sočasna uporaba s skopolaminom

Sočasna uporaba skopolamina se ne priporoča, saj lahko ta kombinacija privede do povečane sedacije, halucinacij in iracionalnega vedenja.

### Tveganje pri sočasni uporabi opioidov

Sočasna uporaba lorazepamoma in opioidov lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je treba sočasno predpisovanje sedativov, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, kot je lorazepam, skupaj z opioidi prihraniti za bolnike, pri katerih ni mogoče uporabiti drugih možnosti zdravljenja. Če se odločite za sočasno predpisovanje lorazepamoma z opioidi, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše (glejte tudi splošna navodila za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba natančno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. Iz tega vidika se močno priporoča, da bolnike in njihove skrbnike (če je smiselno) opozorite, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

### Status epilepticus

Pri dajanju lorazepamoma bolnikom s status epilepticus je potrebna previdnost, še zlasti pri bolnikih, ki so dobili druge depresorje osrednjega živčnega sistema, ali bolnikih, ki so hudo bolni.

Treba je upoštevati možnost respiratorne depresije ali delne obstrukcije dihal. Na voljo mora biti ustrezna oprema za oživljanje.

### Psihoteične ali depresivne motnje

Lorazepam ni namenjen za primarno zdravljenje psihoteičnih ali depresivnih motenj in se ne sme uporabljati kot monoterapija pri bolnikih z depresijo.

Benzodiazepini lahko zmanjšajo delovanje zaviralnih mehanizmov in tako sprostijo samomorilne težnje pri bolnikih z depresijo.

### Dolgotrajna uporaba lorazepama

Ni podatkov v podporo dolgotrajne uporabe lorazepama.

Nekateri bolniki so med zdravljenjem z benzodiazepini razvili krvno diskrazijo. Pri nekaterih so opazili zvišane vrednosti jetrnih encimov.

Če je daljše zdravljenje klinično potrebno, se priporočajo redne preiskave krvi in delovanja jeter. Pri daljšem zdravljenju z benzodiazepini je treba postopoma zmanjšati odmerek.

### Starejši bolniki

Kot pri vsakem predzdravljenju je potrebna izredna previdnost pri dajanju lorazepam starejšim ali hudo bolnim bolnikom ter bolnikom z zmanjšano pljučno retencijo (KOPB, sindrom apneje v spanju) zaradi možnosti apneje in/ali hipoksične srčne odpovedi. Na voljo mora biti oprema za oživljanje za asistirano dihanje.

Lorazepam se mora pri starejših bolnikih uporabljati previdno zaradi tveganja za sedacijo in/ali mišično-skeletne šibkosti, ki lahko poveča tveganje za padce, z resnimi posledicami pri tej populaciji. Starejši bolniki morajo dobiti zmanjšan odmerek (glejte poglavje 4.2).

### Okvarjeno delovanje ledvic ali jeter

Bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je treba natančno spremljati natančno prilagoditi odmerek glede na njihovo odzivanje. Pri teh bolnikih lahko zadoščajo manjši odmerki.

Isti previdnostni ukrepi veljajo tudi za starejše ali oslabele bolnike ter pri bolnikih s kronično dihalno insuficienco.

### Ledvična insuficienca

Lorazepam se ne priporoča za uporabo pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco. Če se lorazepam uporablja pri bolnikih z blago do zmerno boleznijo jeter ali ledvic, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, saj je lahko v teh okoliščinah čas učinka podaljšan.

### Akutni glavkom ozkega zakotja

Potrebna je previdnost pri zdravljenju bolnikov z akutnim glavkomom ozkega zakotja.

### Paradoksalne reakcije

Anksioznost je lahko simptom mnogih drugih stanj. Treba je upoštevati, da je težava, o kateri poroča bolnik, lahko povezana z osnovno fizično ali psihično boleznijo, za katero je na voljo bolj specifično zdravljenje.

Pri zdravljenju z benzodiazepini so občasno poročali o paradoksalnih reakcijah, kot so nemir, agitiranost, razdražljivost, agresivnost, obup, napadi jeze, nočne more, halucinacije, psihoze in neprimerno vedenje. Take reakcije so verjetnejše pri starejših bolnikih in otrocih. Če se pojavijo, je treba prenehati z uporabo zdravila.

### Hipotenzija

Čeprav se je hipotenzija pojavila le redko, je potrebna previdnost pri dajanju benzodiazepinov bolnikom, pri katerih bi upad krvnega tlaka lahko povzroči srčno-žilne ali možgansko-žilne zaplete. To je še zlasti pomembno pri starejših bolnikih.

### Proksimalna gastrointestinalna motnja

Pri podganah, ki so jih več kot eno leto zdravili z odmerkom 6 mg/kg/dan, so opazili razširitev požiralnika. Odmerek brez učinka je bil 1,25 mg/kg/dan (približno 6-kratnik največjega terapevtskega odmerka pri ljudeh, ki je 10 mg/dan). Učinek je bil reverzibilen le, če se je zdravljenje prenehalo v dveh mesecih, odkar je bil ta pojav prvič opažen. Klinična pomembnost tega ni pojasnjena. Vendar pa sta pri dolgotrajni uporabi lorazepama pri geriatričnih bolnikih potrebni previdnost in pogosta kontrola simptomov proksimalne gastrointestinalne motnje. Uporaba lorazepam za daljša obdobja se ne priporoča.

### Anterogradna amnezija

Benzodiazepini lahko povzročijo anterogradno amnezijo. To se ponavadi zgodi več ur po zaužitju. Za zmanjšanje tega tveganja je treba bolnikom omogočiti, da nemoteno spijo 7-8 ur (glejte tudi poglavje 4.8).

#### Pediatrična populacija

Uporaba lorazepamoma je kontraindicirana pri otrocih, mlajših od 12 let (glejte poglavje 4.3).

Po dajanju lorazepamoma so opazili epileptične napade in mioklonus, še zlasti pri novorojenčkih z zelo majhno porodno težo.

#### Zloraba in odvisnost

Ni kliničnih podatkov v zvezi z zlorabo ali odvisnostjo. Vendar pa se morajo zdravniki zavedati, na podlagi izkušenj s peroralnimi benzodiazepini, da lahko ponavljajoče se odmerjanje lorazepamoma skozi dolgo časovno obdobje privede do fizične ali psihološke odvisnosti.

Tveganje se zvečuje z velikostjo odmerkov in časom trajanja uporabe ter je dodatno zvečano pri bolnikih z zgodovino alkoholizma ali zlorabe drog.

V primeru fizične odvisnosti je lahko nenadna ukinitve zdravljenja povezana z odtegnitvenimi simptomi. Simptomi, o katerih so poročali po ukinitvi peroralnih benzodiazepinov, vključujejo glavobole, bolečine v mišicah, anksioznost, napetost, depresijo, nespečnost, nemir, zmedenost, razdražljivost, potenje in povratne simptome, pri čemer se v ojačani obliki vrnejo simptomi, zaradi katerih je bilo uvedeno zdravljenje z benzodiazepini. Včasih je težko ločiti te simptome od izvirnih simptomov, zaradi katerih je bilo zdravljenje predpisano.

V resnih primerih se pojavijo naslednji simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzna, tinitus, omrtvičenost in ščemenje v okončinah, občutljivost na svetlobo, hrup in fizični dotik, nehoteni gibi, bruhanje, halucinacije in konvulzije. Konvulzije so lahko pogostejše pri bolnikih s predobstoječo konvulzivno motnjo ali pri bolnikih, ki uporabljajo zdravila, ki znižujejo prag za konvulzije, kot so antidepresivi.

Odtegnitveni simptomi, še zlasti hujši, se pogosteje pojavijo pri bolnikih, ki se dolgo časa zdravijo z velikimi odmerki. Vendar pa o odtegnitvenih simptomih poročajo tudi po ukinitvi zdravljenja z benzodiazepini v terapevtskih odmerkih, še zlasti pri nenadni ukinitvi zdravljenja. Ker je tveganje za odtegnitvene simptome/povratni fenomen večje pri nenadni ukinitvi zdravljenja, je treba odmerek zmanjšati postopoma.

#### Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje 21 mg benzilalkohola v 1 ml raztopine za injiciranje.

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) se morajo veliki volumni uporabljati previdno in samo če je nujno potrebno, še zlasti pri nosečnicah ali doječih materah ali pri posameznikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic.

#### Propilenglikol

To zdravilo vsebuje 840 mg propilenglikol v 1 ml raztopine za injiciranje.

### **4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Benzodiazepini, vključno z lorazepamom, povzročajo aditivne depresorne učinke na OŽS, če se dajejo sočasno z drugimi snovmi, kot so alkohol, barbiturati, antipsihotiki, sedativi/hipnotiki, anksiolitiki, antidepresivi, narkotični analgetiki, sedativni antihistaminiki, antikonvulzivi in anestetiki.

#### Alkohol

Sočasna uporaba z alkoholom se ne priporoča.

#### Haloperidol

Pri sočasni uporabi lorazepamoma in haloperidola so poročali o primerih apneje, kome, bradikardije, srčnega zastoja in smrti.

#### Skopolamin

Pri sočasni uporabi skopolamina je prišlo do zvečane incidence sedacije, halucinacij in iracionalnega vedenja.

#### Klozapin

Sočasna uporaba klozapina in lorazepam lahko povzroči povečano sedacijo, prekomerno salivacijo in ataksijo.

#### Valproat

Valproat lahko zavira glukuronidacijo lorazepam (zvišane serumske koncentracije: zvišano tveganje za zaspanost).

#### Probenecid

Probenecid podaljša razpolovni čas lorazepam in zmanjša očistek zaradi zaviranja glukuronidacije.

#### Opioidi

Sočasna uporaba sedativov, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, kot je lorazepam, z opiodi zveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnega depresornega učinka na OŽS. Treba je omejiti velikost odmerka in trajanje sočasne uporabe (glejte poglavje 4.4).

Ni poročil ali opažanj v zvezi z interakcijami z laboratorijskimi preiskavami.

### **4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Ni dovolj podatkov o uporabi lorazepam med nosečnostjo. Če se lorazepam daje med nosečnostjo, se lahko pri novorojenčku kot posledica farmakološkega delovanja lorazepam pojavijo hipotermija, respiratorna depresija in hipotonija (sindrom mlahavega novorojenčka).

V primeru daljše uporabe se lahko pri otroku pojavijo odtegnitveni simptomi.

Eksperimentalne študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali razvoj po rojstvu.

Zdravilo Lorazepam Macure se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je to nujno potrebno, in sicer za najkrajši možen čas in v najmanjšem možnem odmerku.

#### Dojenje

Lorazepam se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Med uporabo zdravila Lorazepam Macure se dojenje odsvetuje.

#### Plodnost

Ni podatkov o morebitnih učinkih parenteralno danega lorazepam na plodnost pri ženskah.

### **4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Kot velja za vse bolnike, ki uporabljajo zaviralce osrednjega živčnega sistema, je treba bolnike, ki uporabljajo lorazepam, opozoriti, da ne smejo upravljati nevarnih strojev ali voziti, dokler zaspanost ali omotica ne mineta.

Bolnikom je treba svetovati, naj še 24 ur do 48 ur po prejemu lorazepam ne vozijo ali izvajajo dejavnosti, ki zahtevajo pozornost. Zmanjšana zmogljivost se lahko ohrani dlje časa zaradi visoke starosti bolnika, sočasne uporabe drugih zdravil, stresa zaradi kirurškega posega ali splošnega stanja bolnika.

### **4.8. Neželene učinki**

Neželene učinke ponavadi opazimo na začetku zdravljenja. Na splošno ti učinki oslabijo ali izzvenijo z nadaljevanjem zdravljenja ali zmanjšanjem odmerka.

Na pogostnost, o katerih so poročali, so vplivali odmerki, pot uporabe in sočasna uporaba drugih zdravil, ki zavirajo osrednji živčni sistem.

Opazili so naslednje neželene učinke z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake pogostnostne skupine so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<i>Organski sistem</i>	<i>Zelo pogosti</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>Pogosti</i> ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<i>Občasni</i> ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	<i>Redki</i> ( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>				krvna diskrazija
<i>Psihiatrične motnje</i>			zmedenost, depresija, čustvena plitvost, motnje spanja, sprememba libida	začasna anterogradna amnezija ali motnja spomina, paradoksalne reakcije*
<i>Bolezni živčevja</i>		sedacija, zaspanost, omotica, ataksija	glavobol, zmanjšana zbranost	
<i>Očesne bolezni</i>			motnje vida, diplopija	
<i>Žilne bolezni</i>				hipotenzija, hipertenzija
<i>Bolezni prebavil</i>			navzea, gastrointestinalni simptomi	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				nenormalni rezultati testov delovanja jeter
<i>Bolezni kože in podkožja</i>			alergijske kožne reakcije	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		šibkost mišic		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost			

Pri zdravljenju z benzodiazepini so občasno poročali o paradoksalnih reakcijah, kot so agitiranost, živčnost, razdražljivost, agresivnost, obup, napadi jeze, nočne more, halucinacije, psihoza in neprimerno vedenje. Take reakcije so verjetnejše pri starejših bolnikih in otrocih.

Po intramuskularnem dajanju: poročali so o bolečini, pekočem občutku in rdečini na mestu injiciranja. Po intravenskem dajanju: lokalni flebitis, bolečina takoj po injiciranju in rdečina v 24-urnem obdobju opazovanja.

1,6 % bolnikov je poročalo o bolečini takoj po injiciranju, 0,5 % bolnikov pa je poročalo o bolečini 24 ur po injiciranju.

Intraarterijsko injiciranje lahko povzroči arterijski spazem, ki lahko povzroči gangreno, zaradi katere je lahko potrebna amputacija (glejte poglavje 4.3).

Po ponavljajoči se uporabi v obdobju več tednov lahko pride do zmanjšanja sedativnega in hipnotičnega učinka benzodiazepinov.

Pri ponavljajoči se uporabi lahko pride do tolerance na učinek benzodiazepinov.

Pri uporabi benzodiazepinov se lahko manifestira predobstoječa depresija.

Pri bolnikih z močno sedacijo se lahko pojavi delna obstrukcija dihal. Intravensko dajanje samega lorazepama v večjem odmerku od priporočenega ali v priporočenem odmerku v kombinaciji z drugimi zdravili, ki se uporabljajo med anestezijo, lahko povzroči močno sedacijo.

Zato mora biti na voljo in se po potrebi tudi uporabiti oprema za ohranjanje prehodnosti dihalnih poti in podpora respiracije/ventilacije.

Pri uporabi terapevtskih odmerkov lorazepama se lahko pojavi anterogradna amnezija, tveganje zanjo je pri večjih odmerkih povečano. Amnezične učinke lahko spremlja neprimerno vedenje (glejte tudi poglavje 4.4).

Redko so poročali o toksičnosti propilenglikola (npr. laktacidozi, hiperosmolalnosti, hipotenziji) pri dajanju lorazepama.

Drugi simptomi toksičnosti propilenglikola so neodzivnost, tahipneja, tahikardija, diaforeza in toksičnost za osrednji živčni sistem, vključno z epileptičnimi napadi in intraventrikularno krvavitvijo. Taki simptomi se lahko pričakujejo pri bolnikih z ledvično insuficienco ter pri otrocih (glejte poglavje 4.4).

#### Zloraba in odvisnost (glejte poglavje 4.4)

Uporaba lorazepama lahko (tudi pri terapevtskih odmerkih) vodi v fizično odvisnost. Simptomi, o katerih so poročali po ukinitvi zdravljenja z benzodiazepinom, vključujejo: glavobol, bolečine v mišicah, anksioznost, napetost, depresijo, nespečnost, nemir, zmedenost, razdražljivost, potenje in povratne simptome, kjer se simptomi, zaradi katerih je bilo uvedeno zdravljenje z benzodiazepini, vrnejo v zvečanem obsegu. Včasih je težko ločiti te simptome od izvirmih simptomov, za katere je bilo zdravlilo indicirano.

V resnih primerih se pojavijo naslednji simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuza, tinitus, omrtvičenost in ščemenje v okončinah, občutljivost na svetlobo, zvok in fizični dotik, nehoteni gibi, bruhanje, halucinacije in konvulzije.

Konvulzije/napadi so lahko pogostejši pri bolnikih s predobstoječimi boleznimi z epileptičnimi napadi ali pri bolnikih, ki uporabljajo zdravila, ki znižujejo prag za konvulzije, kot so antidepresivi.

Konvulzije so lahko pogostejše pri bolnikih s konvulzijami v anamnezi ali pri bolnikih, ki uporabljajo druga zdravila, ki znižujejo prag za konvulzije, kot so antidepresivi.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9. Preveliko odmerjanje**

### Simptomi in zdravljenje prevelikega odmerjanja

Kot pri drugih benzodiazepinih, preveliko odmerjanje ne povzroči smrtno nevarne situacije, razen v kombinaciji z drugimi zdravili z zaviralnimi učinki na osrednji živčni sistem (vključno z alkoholom). Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja katerega koli zdravila je treba upoštevati, da je bolnik morda vzel različna zdravila.

Posebno pozornost je treba nameniti respiratorni in srčno-žilni funkciji pri intenzivni negi.

Preveliko odmerjanje benzodiazepinov ponavadi povzroči različno stopnjo depresije osrednjega živčnega sistema, v razponu od zaspanosti do kome. Simptomi v blagih primerih zajemajo zaspanost, umsko zmedenost in letargijo. V hudih primerih se simptomi lahko izrazijo kot ataksija, hipotenzija, hipotonija, respiratorna depresija, redko koma (stopnje 1 do 3) in zelo redko smrt bolnika.



Kot antidot se lahko uporabi flumazenil.

Pri dajanju lorazepamov za injiciranje v večjih odmerkih od priporočenih so poročali o primerih laktacidoze, acidoze, hiperosmolalnosti in hipotenzije, morebiti povezanih s propilenglikolom (pomožna snov). Tveganje za te simptome je večje pri bolnikih z ledvično insuficienco in pri otrocih (glejte poglavje 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: benzodiazepini, oznaka ATC: N05BA06.

Lorazepam je benzodiazepin. Ima anksiolitične, sedativne, hipnotične, antiepileptične in mišično-relaksacijske lastnosti. Točen mehanizem delovanja benzodiazepinov še ni v celoti pojasnjen. Zdi se, da delujejo preko različnih mehanizmov. Verjetno učinkujejo preko vezave na specifične receptorje na različnih mestih osrednjega živčnega sistema. Na ta način ojačajo sinaptično ali presinaptično zaviranje s strani gama-aminomaslene kisline ali pa neposredno vplivajo na mehanizme, odgovorne za proženje akcijskih potencialov.

### **5.2. Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Lorazepam se po intramuskularnem dajanju zelo hitro absorbira. Največje plazemske koncentracije se dosežejo približno 60-90 minut po intramuskularnem dajanju. Povprečni razpolovni čas nekonjugiranega lorazepamov v človeški plazmi je približno 12 - 16 ur po intramuskularnem ali intravenskem dajanju. Na podlagi razpolovnega časa izločanja se koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežejo v 3 - 5 dneh.

#### Porazdelitev

Porazdelitveni volumen je 1,11 l/kg. Pri klinično relevantnih koncentracijah se približno 90 % lorazepamov veže na beljakovine v plazmi.

#### Biotransformacija

Lorazepam se večinoma presnavlja prek konjugacije z glukuronsko kislino, pri čemer nastaja inaktivni glukuronid. Lorazepam nima aktivnih presnovkov.

70 - 75 % odmerka se izloči v urin kot glukuronid. Lorazepam ni podvržen obsežni hidrosilaciji in ni substrat za N-dezalkilirajoče encime sistema citokroma P450.

#### Izločanje

Starost nima klinično pomembnega učinka na kinetiko lorazepamov. V eni študiji so poročali o statistično značilnem zmanjšanju celokupnega očistka pri starejših bolnikih, pri čemer ni bilo znatnega vpliva na razpolovni čas izločanja.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (hepatitis, ciroza zaradi prekomernega pitja alkohola) niso opazili sprememb očistka lorazepamov.

#### Ledvična insuficienca

V študijah farmakokinetike pri enem odmerku pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficienca v razponu od blagega popuščanja do popolne odpovedi niso opazili pomembnih sprememb absorpcije, očistka ali izločanja lorazepamov. Izločanje neaktivnega glukuronidnega presnovka je bilo pomembno zmanjšano. V študiji, v kateri sta 2 bolnika s kronično ledvično insuficienco dobivala lorazepam v sub-kroničnem časovnem obdobju, so poročali o zmanjšanju izločanja in sočasnem podaljšanju razpolovnega časa izločanja lorazepamov. Hemodializa ni imela pomembnega učinka na farmakokinetiko nepresnovljenega lorazepamov, je pa povzročila znaten očistek neaktivnega plazemskega glukuronida.

### **5.3. Predklinični podatki o varnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

makrogol  
benzilalkohol  
propilenglikol

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti, zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3. Rok uporabnosti**

Neodprto: 18 mesecev.

#### Stabilnost po redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 1 uro pri temperaturi 2 - 8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda odprtja/redčenja preprečuje tveganje za kontaminacijo z mikrobi. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čase in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte in prevažajte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju/prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Lorazepam Macure je pakirano v ampulo iz brezbarvnega stekla tipa I (Ph. Eur.) s kapaciteto polnjenja 2 ml. Ampule so vložene v po meri oblikovane pladnje iz polivinilklorida, ki so zatesnjeni z zaščitno prozorno PE folijo.

Pladnji iz polivinilklorida so pakirani v kartonske škatle, skupaj z navodilom za uporabo.

Škatla s 5 ali 10 ampulami s po 1 ml raztopine.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo Lorazepam Macure je rahlo viskozno, ko je hladno.

#### Intramuskularno dajanje:

Za lažje intramuskularno dajanje se priporoča redčenje z enakim volumnom združljive raztopine, kot so 9 mg/ml (0,9 %) raztopina NaCl, 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze, bakteriostatska voda za injekcije z benzilalkoholom, bakteriostatska raztopina NaCl za injiciranje z benzilalkoholom, bakteriostatska voda za injekcije s parabenom ter voda za injekcije.

Zdravilo Lorazepam Macure se lahko daje tudi nerazredčeno, če se injicira globoko v veliko mišično maso.

#### Intravensko dajanje:

V primeru intravenskega dajanja je treba zdravilo Lorazepam Macure vedno razredčiti z enakim volumnom enega od naslednjih topil: 9 mg/ml (0,9 %) raztopina NaCl, 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze, bakteriostatska voda za injekcije z benzilalkoholom, bakteriostatska raztopina NaCl za injiciranje z benzilalkoholom, bakteriostatska voda za injekcije s parabenom ter voda za injekcije. Hitrost injiciranja naj ne preseže 2 mg/min. Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev ali sprememb barve.

#### *Navodila za redčenje za intravensko uporabo*

Povlecite želeno količino zdravila Lorazepam Macure v injekcijsko brizgo in nato vanjo počasi povlecite želeno količino topila. Rahlo povlecite bat nazaj, da ustvarite dodaten prostor za mešanje. Takoj zmešajte vsebino, tako da obračate injekcijsko brizgo, dokler ne nastane homogena raztopina. Injekcijske brizge ne smete močno stresati, da ne nastanejo zračni mehurčki.

Zdravilo Lorazepam Macure se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti injekcijski brizgi. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da se je raztopina obarvala ali da je prisotna usedlina (glejte poglavje 4.2).

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Macure Pharma ApS  
Hejrevej 39  
2400 KopenhagenNV  
Danska

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/21/02852/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. 10. 2021

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21. 9. 2021