

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lorazepam Macure 4 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 4 mg lorazepama. Ena ampula z 1 ml vsebuje 4 mg lorazepama.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml vsebuje 21 mg benzilalkohola, 840 mg propilenglikola in 189 mg polietilenglikola.

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.

Zdravilo Lorazepam Macure je indicirano pri odraslih, mladostnikih, otrocih in novorojenčkih od 1 meseca starosti:

- za nadzor epileptičnega statusa (status epilepticus).

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 bolnikih 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 i.m., tj. 0,05 mg/kg (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.

Epileptični status (»Status epilepticus«)

Odrasli: 4 mg intravensko.

Starejši: Starejši se lahko odzovejo že na manjši odmerek. Zadostuje lahko že polovica običajnega odmerka za odraslo osebo.

Pediatrična populacija (starost 1 mesec in več)

0,1 mg/kg intravensko. Največ 4 mg/odmerek.

Hitrost infundiranja ne sme preseči 2 mg/min.

Če epileptični napad traja več kot 10–15 minut, se lahko zdravnik odloči za dajanje dodatnega odmerka. Dovoljeno je dati največ 2 odmerka.

Zaradi morebitnega tveganja za toksične učinke, ki se lahko pojavi kot posledica kopičenja pomožnih snovi, se pri otrocih, starih manj kot 5 let, največjega odmerka zdravila Lorazepam Macure ne sme ponoviti v 24 urah (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Lorazepam Macure pri otrocih, mlajših od 12 let, je kontraindicirana oziroma je indicirana samo za nadzor epileptičnega statusa, pri novorojenčkih pa je kontraindicirana tudi v tem primeru (glejte poglavja 4.1, 4.3 in 4.4).

Uporaba pri starejših in oslabeledih bolnikih

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).

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

Bolniki z insuficienco ledvic ali jeter

Zdravilo Lorazepam Macure je kontraindicirano za uporabo pri bolnikih s hudo insuficienco jeter. Če se zdravilo Lorazepam Macure uporablja pri bolnikih z insuficienco ledvic ali blago do zmerno insuficienco jeter, 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.

Zdravljenje mora potekati v okolju, kjer je mogoče spremljati kardiorespiratorni sistem in je na voljo oprema za oživiljanje. To je posebej pomembno pri novorojenčkih in starejših bolnikih. Glejte poglavje 4.4.

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, oziroma je pri njih indicirano samo za nadzor epileptičnega statusa, pri novorojenčkih pa je kontraindicirano tudi v tem primeru.

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 lorazepama 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 lorazepama) pride do poškodb zaradi spotikanja.

Endoskopski posegi

Ni dovolj podatkov za utemeljitev uporabe lorazepama 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 lorazepama 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.

Epileptični status (»Status epilepticus«)

Pri dajanju lorazepama 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.

Psihotične ali depresivne motnje

Lorazepam ni namenjen za primarno zdravljenje psihotičnih 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 odmere.

Toleranca

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 (glejte poglavje 4.8).

Okvarjeno delovanje ledvic ali jeter

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

Bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je treba natančno spremljati.

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

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 do 8 ur (glejte tudi poglavje 4.8).

Tveganje pri sočasni uporabi opioidov

Sočasna uporaba lorazepama 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 lorazepama 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).

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 lorazepama 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 prepovedanih snovi oziroma drog.

V primeru fizične odvisnosti je lahko nenadna ukinitvev 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 zdravilo predpisano.

V resnih primerih se pojavijo naslednji simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuza, 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.

Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije

Pri uporabi benzodiazepinov so poročali o hudih anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcijah. Po prvem odmerku ali naknadnih odmerkih benzodiazepinov so poročali o primerih angioedema, vključno z jezikom, glotisom ali grlom. Pri nekaterih bolnikih so se med jemanjem benzodiazepinov pojavili drugi simptomi, na primer dispneja, otekanje grla ali slabost in bruhanje (glejte poglavje 4.8). Nekateri bolniki so potrebovali nujno zdravstveno oskrbo. Če se pojavi angioedem, ki vključuje jezik, glotis ali

grlo, se lahko pojavi zapora dihalnih poti, ki je lahko usodna. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z benzodiazepinom pojavi angioedem, ponovna izpostavitve zdravilu ni več dovoljena.

Starejši bolniki

Kot pri vsakem predzdravljenju je potrebna izredna previdnost pri dajanju lorazepama starejšim ali hudo bolnim bolnikom ter bolnikom z zmanjšano pljučno rezervo (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).

Pediatrična populacija

Uporaba lorazepama je kontraindicirana pri otrocih, mlajših od 12 let, oziroma je pri njih indicirana samo za epileptični status, pri novorojenčkih pa je kontraindicirana tudi v tem primeru (glejte poglavja 4.1, 4.2 in 4.3).

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

Zdravilo Lorazepam Macure vsebuje benzilalkohol, polietilenglikol in propilenglikol (glejte poglavje 4.4, »Informacije o pomožnih snoveh«). Otroci so lahko preobčutljivi na benzilalkohol, polietilenglikol in propilenglikol.

Informacije o pomožnih snoveh

Zdravilo Lorazepam Macure vsebuje benzilalkohol, polietilenglikol in propilenglikol.

Tveganje za kopičenje pomožnih snovi in toksične učinke pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 5 let, in drugih posebnih skupinah bolnikov.

Vse te pomožne snovi so substrati alkohol dehidrogenaze in lahko obremenijo presnovo in povečajo tveganje za kopičenje pomožne snovi, kar lahko povzroči toksične učinke. Pediatrični bolniki, stari manj kot 5 let, so še posebej občutljivi zaradi nezrele ledvične in presnovne kapacitete.

Tveganje vključuje tudi bolnike z okvarjeno jetrno ali ledvično funkcijo, nosečnice ali doječe matere (glejte poglavje 4.6) ter bolnike z okvarjenim encimskim sistemom alkohol- in aldehid dehidrogenaze.

Pomembno je upoštevati skupno obremenitev presnove čez dan pri sočasnem dajanju z drugimi substrati alkohol dehidrogenaze (npr. etanolom). Posebna previdnost je potrebna pri dajanju ponavljajočih se odmerkov.

Nadaljnja tveganja posameznih pomožnih snovi so opredeljena spodaj.

Propilenglikol

To zdravilo vsebuje 840 mg propilenglikola v 1 ampuli, kar je enako 840 mg/ml.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter, ki prejemajo ≥ 50 mg/kg/dan propilenglikola, je potrebno zdravniško spremljanje, vključno z merjenjem osmolarne in/ali anionske vrzeli. Poročali so o več neželenih učinkih, povezanih s propilenglikolom, na primer ledvični disfunkciji (akutna tubularna nekroza), akutni ledvični odpovedi in jetrni disfunkciji.

Populacija, ki je nagnjena h kopičenju propilenglikola in povezanim morebitnim neželenim dogodkom, vključuje bolnike, ki se zdravijo z disulfiramom ali metronidazolom.

Pri novorojenčkih lahko odmerki propilenglikola 1 mg/kg/dan povzročijo resne neželene reakcije; pri otrocih, starih manj kot 5 let, lahko odmerki ≥ 50 mg/kg/dan povzročijo neželene učinke, zlasti če dojenček ali otrok prejema druga zdravila, ki vsebujejo propilenglikol ali alkohol.

O dajanju propilenglikola nosečnicam ali doječim materam v odmerku ≥ 50 mg/kg/dan je treba razmisliti za vsako posameznico posebej (glejte poglavje 4.6).

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje 21 mg benzilalkohola v eni ampuli, kar je enako 21 mg/ml.

Konzervans benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije. Intravensko dajanje benzilalkohola je povezano z resnimi neželenimi dogodki in smrtjo pri novorojenčkih (»sindrom sopenja«). Pri nedonošenčkih in novorojenčkih s premajhno porodno maso je verjetnost za pojav toksičnosti večja. Pri otrocih, mlajših od 3 let, zdravil, ki vsebujejo benzilalkohol, ne sme uporabljati več kot 1 teden, razen če je to nujno potrebno. Čeprav običajni terapevtski odmerki tega zdravila običajno sproščajo količine benzilalkohola, ki so bistveno nižje od odmerkov, o katerih so poročali v povezavi s sindromom sopenja, najmanjša koncentracija benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana.

Polietilenglikol

Zdravilo Lorazepam Macure vsebuje polietilenglikol (glejte poglavje 2). Med dajanjem zdravila Lorazepam Macure so poročali o toksičnosti polietilenglikola (npr. akutna tubularna nekroza), vključno z odmerki, večjimi od priporočenih.

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.

Spojine, ki zavirajo nekatere jetrne encime (predvsem citokrom P450) lahko povečajo dejavnost benzodiazepinov. V manjši meri to velja tudi za benzodiazepine, ki se presnavljajo samo s konjugacijo.

Alkohol

Sočasna uporaba z alkoholom se ne priporoča.

Haloperidol

Pri sočasni uporabi lorazepama 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 lorazepama lahko povzroči povečano sedacijo, prekomerno salivacijo in ataksijo.

Valproat

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

Probenecid

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

Opioidi

Sočasna uporaba sedativov, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, kot je lorazepam, z opioidi 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).

Teofilin/aminofilin:

Uporaba teofilina ali aminofilina lahko zmanjša sedativni učinek benzodiazepinov, vključno z lorazepamom.

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

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni dovolj podatkov o uporabi lorazepama med nosečnostjo.

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.

Če se zdravilo zaradi nujnih zdravstvenih razlogov daje v velikih odmerkih v poznem obdobju nosečnosti ali med porodom, se lahko pri novorojenčku kot posledica farmakološkega delovanja učinkovine pojavijo učinki, kot so hipotermija, hipotonija in zmerna respiratorna depresija, apneja, težave s hranjenjem in oslabljen presnovni odziv na hladen stres (»sindrom mlhaverage novorojenčka«).

Pri novorojenčkih, rojenih materam, ki so kronično jemale benzodiazepine v poznem obdobju nosečnosti, se lahko pojavi fizična odvisnost in določeno tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov v obdobju po porodu.

Zdravilo Lorazepam Macure vsebuje benzilalkohol in propilenglikol (glejte poglavje 4.4).

Benzilalkohol lahko prehaja skozi posteljico.

O dajanju ≥ 50 mg/kg/dan propilenglikola nosečnicam je treba razmisliti za vsako posameznico posebej.

Dojenje

Lorazepam se v majhnih količinah izloča v materino mleko, zato ga ni dovoljeno jemati med dojenjem, razen če so pričakovane koristi za žensko večje od morebitnega tveganja za novorojenčka. Zdravilo Lorazepam Macure vsebuje benzilalkohol in propilenglikol (glejte poglavje 4.4, »Informacije o pomožnih snoveh«). Benzilalkohol, ki je prisoten v materinem serumu, verjetno prehaja v materino mleko.

Pokazalo se je, da propilenglikol pri živalih ali ljudeh ne povzroča vpliva na sposobnost razmnoževanja ali razvoja. O dajanju ≥ 50 mg/kg/dan propilenglikola doječim materam je treba razmisliti za vsako posameznico posebej.

Plodnost

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

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike, ki uporabljajo lorazepam, je treba 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 lorazepama ne vozijo ali izvajajo dejavnosti, ki zahtevajo pozornost. Zmanjšana zmogljivost se lahko ohrani dlje časa, odvisno od starosti bolnika, sočasne uporabe drugih zdravil, stresa zaradi kirurškega posega ali splošnega stanja bolnika.

4.8. Neželeni 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>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Neznana</i>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>				krvna diskrazija	trombocitopenija, agranulocitoza, pancitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>					anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, angioedem
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>					sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>					hiponatriemija
<i>Psihiatrične motnje</i>		pojav depresije	zmedenost, depresija, čustvena plitvost, motnje spanja, sprememba libida	začasna anterogradna amnezija ali motnja spomina, paradoksalne reakcije*	evforija, samomorilne misli/poskusi samomora
<i>Bolezni živčevja</i>		sedacija, zaspanost, omotica, ataksija	glavobol, zmanjšana zbranost		ekstrapiramidni simptomi, tresavica, disartrija, konvulzije/e pileptični napadi, koma
<i>Očesne bolezni</i>			motnje vida, diplopija		
<i>Žilne bolezni</i>				hipotenzija, hipertenzija	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					respiratorna depresija (jakost odvisna od odmerka), apneja, poslabšanje apneje v spanju, poslabšanje obstruktivne pljučne bolezni

<i>Organski sistem</i>	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Neznana</i>
<i>Bolezni prebavil</i>		bruhanje	navzea, gastrointestinalni simptomi		zaprtje
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				nenormalni rezultati testov delovanja jeter	zvišane vrednosti bilirubina, zvišane vrednosti jetrnih transaminaz, zvišana vrednost alkalne fosfataze
<i>Bolezni kože in podkožja</i>			alergijske kožne reakcije		alopecija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		šibkost mišic			
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			sprememba libida, impotenca, zmanjšano doseganje orgazma		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost				hipotermija

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 podporo 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 izvirnih 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 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

spletna stran: 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.

Zdravilo Lorazepam Macure vsebuje pomožni snovi propilenglikol in polietilenglikol. Pri velikih odmerkih (500 mg/kg/dan ali več) ali daljši uporabi propilenglikola so poročali o različnih neželenih dogodkih, na primer hiperosmolalnosti, laktacidozni acidozi; ledvični disfunkciji (akutna tubularna nekroza), akutni ledvični odpovedi; kardiotsičnosti (aritmija, hipotenzija); motnjah osrednjega živčnega sistema (depresiji, komi, epileptičnih napadih); respiratorni depresiji, dispneji; jetrni disfunkciji; hemolitični reakciji (intravaskularna hemoliza) in hemoglobinuriji; ali večsistemski odpovedi organov. Takšno izpostavljenost je mogoče doseči, če odmerek zdravila močno presega priporočeni odmerek, za vsebnost glejte poglavje 2.

Neželeni dogodki običajno izzvenijo po ukinitvi propilenglikola, v hujših primerih pa po hemodializi.

Potrebno je zdravniško spremljanje.

Pri velikih odmerkih polietilenglikola so poročali tudi o toksičnosti (npr. akutna tubularna nekroza).

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 predsinaptično zaviranje s strani gama-aminomaslene kisline ali pa neposredno vplivajo na mehanizme, odgovorne za proženje akcijskih potencialov.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Injekcije (lorazepama) se po intramuskularnem dajanju zelo hitro in v celoti absorbirajo. Največje plazemske koncentracije se pojavijo približno 60–90 minut po intramuskularnem dajanju.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve po intravenskem dajanju je približno 1,3 l/kg. Nevezani lorazepam s pasivno difuzijo prosto prodre skozi krvno/možgansko pregrado. Pri koncentracijah lorazepama 160 ng/ml se približno 92 % lorazepama veže na človeške beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Lorazepam se v preprostem postopku z enim korakom presnavlja v farmakološko neaktivni glukuronid. Pri ponavljajočih se odmerkih je minimalno tveganje za kopičenje, kar zagotavlja široko mejo varnosti. Celokupni očistek lorazepama po intravenskem odmerku je okrog 1,0–1,2 mg/min/kg.

Lorazepam nima večjih aktivnih presnovkov.

Na podlagi študij *in vitro* k jetrni glukuronidaciji R- in S-lorazepama pripomore več encimov UGT. Za glukuronidacijo R- in S-lorazepama so bili odgovorni UGT2B4, 2B7 in 2B15; za dodatno presnavljanje R- in S-lorazepama *in vitro* pa so bili odgovorni jetrni in ekstrahepatični encimi UGT.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja pri intramuskularnem ali intravenskem dajanju je približno 12–16 ur. Po enkratnem intravenskem odmerku lorazepama po 2 mg in 4 mg majhnim skupinam zdravih oseb (n = 6 oziroma n = 7 osebam) so ocenili, da je kumulativno izločanje lorazepam glukuronida z urinom večje od 80 % odmerka.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Novorojenčki (od rojstva do 1 meseca starosti): Po enkratnem intravenskem odmerku lorazepama po 0,05 mg/kg (n = 4) ali 0,1 mg/kg (n = 6) se je povprečni celokupni očistek, normaliziran glede na telesno maso, zmanjšal za 80 % v primerjavi z običajnimi odraslimi, končni razpolovni čas se je 3-krat podaljšal, volumen porazdelitve pri novorojenčkih z asfiksijo pa se je zmanjšal za 40 % v primerjavi z običajnimi odraslimi. Vsi novorojenčki so imeli gestacijsko starost ≥ 37 tednov.

Pri otrocih, mladostnikih in odraslih ni bilo pomembne s starostjo povezane razlike v očistku, normaliziranem glede na telesno maso, opaženem pri 50 otrocih, starih 2,3–17,8 leta. Populacijska farmakokinetična analiza za pediatrične bolnike (razen novorojenčkov) je prav tako pokazala podobno farmakokinetiko kot pri odraslih.

Starejši

Po enkratnih intravenskih odmerkih lorazepama po 1,5 do 3 mg lorazepama na injekcijo se je pri starejših osebah povprečni celokupni očistek lorazepama iz telesa zmanjšal za približno 20 % v primerjavi z mlajšimi odraslimi.

Spol

Spol ni imel vpliva na farmakokinetiko lorazepama.

Ledvična insuficienca

V študijah farmakokinetike pri enem odmerku pri bolnikih s stopnjami ledvične insuficience v razponu od blagega popuščanja do ledvične odpovedi niso poročali o pomembnih spremembah absorpcije, očistka ali izločanja lorazepama. Hemodializa ni imela pomembnega učinka na farmakokinetiko nepresnovljenega lorazepama, je pa povzročila znaten očistek neaktivnega plazemskega glukuronida.

Jetrna insuficienca

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

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

propilenglikol (E1520)
polietilenglikol 400 (makrogol 400)
benzilalkohol

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 raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %) 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: raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, raztopina glukoze 50 mg/ml (5 %) 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. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da se je raztopina obarvala ali da je prisotna usedlina.

Navodila za redčenje za intravensko uporabo

Povlecite želeno količino zdravila Lorazepam Macure v injekcijsko brizgo in nato vanjo počasi izvlecite 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

Datum zadnjega podaljšanja: 23. 05. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.11.2025