

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temelor 4 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă conține lorazepam 4 mg/ml (4 mg pe o fiolă de 1 ml).

Excipienți cu efect cunoscut: alcool benzilic, propilenglicol.

Fiecare 1 ml conține alcool benzilic 21 mg.

Fiecare 1 ml conține propilenglicol 840 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție hipertonică limpede, incoloră sau aproape incoloră, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temelor este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani:

- ca premedicație, înainte de intervențiile chirurgicale sau înainte de intervențiile cu scop diagnostic.
- pentru tratamentul simptomatic al stărilor de anxietate patologică și al stărilor de tensiune nervoasă la pacienții care, din anumite motive, nu pot să-și administreze medicamente pe cale orală.

Temelor este indicat adulților, adolescenților, copiilor și sugarilor de la vârsta de 1 lună:

- pentru controlul statusului epileptic

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Premedicație

Pentru un efect benefic maxim, doza trebuie calculată în funcție de greutatea corporală (doza uzuală este de 2-4 mg) și administrată după cum urmează:

a) Administrare i.v.:

Pentru un efect optim, trebuie utilizate doze de 0,044 mg / kg până la maxim 2 mg, administrate cu 15-20 minute înainte de intervenții.

Această doză (administrată intravenos) este adecvată pentru sedarea majorității pacienților adulți și nu ar trebui, în mod normal, să fie depășită la pacienții cu vârsta peste 50 de ani. Pot fi administrate doze mai mari, de până la 0,05 mg / kg, maxim 4 mg.

Echipamentul necesar pentru intubarea căilor aeriene trebuie să fie pregătit înainte de administrarea intravenoasă a Temelor.

b) Administrare i.m.:

Efectul optim este atins prin administrarea unei doze de 0,05 mg / kg, maxim 4 mg, cu minim 2 ore înainte de intervenția programată. Doza se ajustează individual.

La vârstnici sau pacienții debilitați, la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ori cu afecțiuni respiratorii sau cardiovasculare severe, se recomandă o reducere a dozei.

În cazul anesteziei locale și în intervențiile cu scop diagnostic care necesită implicarea pacientului, poate fi adecvată utilizarea simultană a unui analgezic.

Doza trebuie redusă în cazul administrării concomitente de medicamente cu efect deprimant asupra sistemului nervos central.

Temelor nu trebuie folosit împreună cu alte medicamente în aceeași seringă.

Tratamentul simptomatic al stărilor de anxietate patologică și al stărilor de tensiune nervoasă la pacienții care, din anumite motive, nu pot să-și administreze medicamente pe cale orală

Doza inițială recomandată este de 2-4 mg administrată i.v. sau 0,05 mg / kg administrată i.m. (este preferată administrarea intravenoasă).

Dacă este necesar, doza poate fi repetată după 2 ore. De îndată ce simptomatologia acută este controlată, pacientul trebuie să primească un tratament adecvat pentru starea subiacentă.

Dacă este necesară administrarea suplimentară de benzodiazepine, poate fi luată în considerare utilizarea comprimatelor de lorazepam.

Status epileptic

Adulți: 4 mg intravenos.

Vârstnici: Vârstnicii pot răspunde la doze mai mici; astfel, jumătate din doza normală pentru adulți poate fi suficientă.

Copii și adolescenți (de la vârsta de 1 lună și peste): 0,1 mg/kg corp intravenos. Maxim 4 mg/doză.

Viteza de perfuzie nu trebuie să depășească 2 mg/min.

Dacă criza durează mai mult de 10-15 minute, trebuie luată în considerare administrarea unei alte doze. Pot fi administrate maxim 2 doze.

Copii și adolescenți

Utilizarea Temelor la copiii cu vârsta sub 12 ani este contraindicată, cu excepția cazurilor de status epileptic (vezi pct. 4.1, 4.3 și 4.4).

Utilizare la vârstnici și pacienții debilitați

Studiile clinice au arătat că pacienții cu vârsta peste 50 de ani prezintă o stare de sedare mai profundă și prelungită atunci când lorazepam este administrat intravenos.

În mod normal, o doză inițială de 2 mg ar trebui să fie suficientă, dacă nu se dorește un grad mai profund de sedare și / sau de afectare preoperatorie a memoriei.

Pentru vârstnici și pacienții debilitați, doza inițială trebuie redusă cu aproximativ 50% și ajustată după cum este necesar și tolerat (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Temelor nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă. Dacă Temelor se administrează pacienților cu insuficiență hepatică sau renală ușoară până la moderată, se recomandă o doză inițială de 0,05 mg / kg (dar nu mai mult de 2 mg).

Mod de administrare

Administrare intramusculară și intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind diluarea soluției de Temelor înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Temelor nu trebuie administrat intraarterial. Ca și în cazul altor benzodiazepine injectabile, o administrare intra-arterială poate provoca spasme arteriale care produc gangrenă și care poate necesita amputare.

Temelor este, de asemenea, contraindicat la pacienții cu:

- sindrom de apnee în somn;
- insuficiență respiratorie severă;
- hipersensibilitate cunoscută la benzodiazepine;
- miastenia gravis;
- insuficiență hepatică severă.

Temelor este contraindicat la copiii cu vârsta sub 12 ani cu excepția cazurilor de status epileptic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizare intravenoasă

Pentru administrare intravenoasă, Temelor trebuie diluat cu o cantitate egală de solvent compatibil (vezi pct. 6.6).

Administrarea intravenoasă trebuie efectuată lent și repetat.

Asigurați-vă că injectarea nu are loc intra-arterial și nu se produce extravazare perivasculară.

Alcool etilic

Toleranța la alcool etilic și la alte substanțe cu efect deprimant asupra SNC va fi diminuată în prezența lorazepamului, prin urmare pacienții trebuie sfătuiți fie să evite administrarea, fie să utilizeze o doză redusă de Temelor.

Băuturile alcoolice nu trebuie utilizate timp de cel puțin 24 până la 48 de ore după administrarea Temelor, din cauza efectului general al benzodiazepinelor de deprimare a sistemului nervos central.

Reducerea capacității de reacție / performanță

Se recomandă ca pacienții tratați cu lorazepam să rămână sub observație timp de 24 de ore după administrarea ultimei doze.

În cazul în care lorazepam este utilizat în ambulatoriu pentru intervenții de scurtă durată, pacientul trebuie însoțit de un adult responsabil în momentul externării.

Pacienții trebuie atenționați să nu conducă vehicule și să nu efectueze activități care necesită atenție, timp de 24-48 de ore după administrare.

O reducere a performanței poate persista pe perioade lungi din cauza vârstei înaintate a pacientului, utilizării concomitente a altor medicamente, stresului determinat de intervenția chirurgicală sau de starea generală a pacientului. De asemenea, pacienții trebuie avertizați că deplasarea prematură (adică în primele 8 ore după administrarea lorazepamului) poate duce la vătămări cauzate de capcane.

Proceduri endoscopice

Nu există date suficiente pentru a justifica utilizarea lorazepamului în intervențiile endoscopice la pacienții în ambulatoriu.

Dacă aceste proceduri se efectuează la pacienții spitalizați, este necesară o supraveghere adecvată într-o cameră de recuperare, iar activitatea reflexă faringiană trebuie redusă prin anestezie locală, înainte de procedura endoscopică.

Comă / șoc

Nu există date care să justifice utilizarea lorazepamului în comă sau șoc.

Utilizare concomitentă cu scopolamina

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de scopolamină, deoarece această combinație poate duce la o creștere a incidenței sedării, a halucinațiilor și a comportamentului irațional.

Risc de la utilizare concomitentă a opioidelor

Utilizarea concomitentă a lorazepamului și a opioidelor poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și moarte. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau a medicamentelor similare, cum ar fi lorazepamul și a opioidelor, ar trebui să fie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. În cazul în care se decide prescrierea lorazepamului concomitent cu opioidele, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (a se vedea, de asemenea, recomandările generale cu privire la doză la pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă ferm informarea pacienților și a îngrijitorilor lor (dacă este cazul) despre conștientizarea acestor simptome (vezi pct. 4.5).

Status epileptic

Se recomandă prudență când se administrează lorazepam pacienților cu status epileptic, în special pacienților care au primit alte medicamente cu efect deprimant asupra sistemului nervos central sau pacienților debilitați.

Trebuie avută în vedere posibilitatea apariției deprimării respiratorii sau a obstrucției parțiale a tractului respirator. Trebuie să fie disponibile echipamente adecvate de resuscitare.

Afecțiuni de tip psihotic sau tulburări depresive

Lorazepam nu este destinat tratamentului primar al afecțiunilor psihotice sau tulburărilor depresive și nu trebuie utilizat ca monoterapie la pacienții deprimați.

Benzodiazepinele pot avea un efect dezinhibitor și pot provoca tendințe suicidare la pacienții deprimați.

Utilizarea de lungă durată a lorazepamului

Nu există date care să susțină utilizarea de lungă durată a lorazepamului.

Unii pacienți au prezentat discrazie sanguină în timpul tratamentului cu benzodiazepine; în unele cazuri, s-a observat o creștere a valorilor enzimelor hepatice.

Dacă din punct de vedere clinic tratamentul de lungă durată este considerat necesar, se recomandă testarea periodică a funcției sanguine și hepatice.

Tratamentul de lungă durată cu benzodiazepine trebuie redus treptat.

Pacienți vârstnici

Ca în cazul oricărui tratament de tip premedicație, se recomandă prudență maximă când se administrează lorazepam la vârstnici sau pacienți debilitați și la pacienți cu retenție pulmonară limitată (BPOC, sindrom de apnee în somn), din cauza posibilității manifestării apneei și / sau insuficienței cardiace hipoxice. Echipamentul de resuscitare pentru ventilație asistată trebuie să fie disponibil imediat.

Lorazepam trebuie utilizat cu prudență la vârstnici din cauza riscului de sedare și / sau de slăbiciune musculo-scheletică care poate crește riscul de cădere, cu consecințe grave la această grupă de pacienți. Pacienții vârstnici trebuie să primească o doză redusă (vezi pct. 4.2).

Funcție renală sau hepatică afectată

Pacienții cu funcție renală sau hepatică afectată trebuie monitorizați cu atenție, iar doza trebuie ajustată în funcție de reacțiile acestora. Dozele mai mici pot fi suficiente la acești pacienți. Aceleași măsuri de precauție se aplică vârstnicilor sau pacienților debilitați și pacienților cu insuficiență respiratorie cronică.

Insuficiență renală

Nu se recomandă administrarea lorazepam la pacienții cu insuficiență renală. Dacă se administrează la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală ușoară până la moderată, trebuie utilizată cea mai mică doză eficace, deoarece, în aceste circumstanțe, durata efectului poate fi prelungită.

Glaucom cu unghi închis

Se recomandă precauție în cazul pacienților cu glaucom cu unghi închis forma acută.

Reacții paradoxale

Anxietatea poate fi un simptom al altor afecțiuni. Trebuie avut în vedere faptul că plângerea pacientului poate fi legată de o afecțiune fizică sau psihiatrică subiacentă pentru care este disponibil un tratament mai specific.

În timpul tratamentului cu benzodiazepine, au fost raportate ocazional reacții paradoxale, cum ar fi: neliniște, agitație, iritabilitate, agresivitate, disperare, atacuri de furie, coșmaruri, halucinații, psihoze și comportamente necorespunzătoare. Astfel de reacții sunt mai frecvente la copii și la vârstnici. Dacă acestea apar, utilizarea medicamentului trebuie întreruptă.

Hipotensiune arterială

Cu toate că hipotensiunea arterială a apărut rar, benzodiazepinele trebuie administrate cu prudență la pacienții la care o scădere a tensiunii arteriale poate duce la complicații cardiovasculare sau cerebrovasculare. Acest lucru este deosebit de important la pacienții vârstnici.

Tulburare gastrointestinală proximală

La șobolanii tratați cu lorazepam mai mult de un an cu o doză de 6 mg / kg / zi, s-a observat o dilatare a esofagului. Doza fără efect a fost de 1,25 mg / kg / zi (aproximativ de 6 ori doza maximă terapeutică la om, care este de 10 mg / zi). Efectul a fost reversibil numai dacă tratamentul a fost întrerupt în două luni după ce acest fenomen a fost observat pentru prima dată. Semnificația clinică a acestui efect nu este clară. Cu toate acestea, se recomandă precauție în cazul utilizării prelungite a lorazepamului și la pacienții vârstnici, și este necesară monitorizarea frecventă a simptomelor unei tulburări gastro-intestinale proximale. Utilizarea lorazepamului pentru perioade prelungite nu este recomandată.

Amnezie anterogradă

Benzodiazepinele pot provoca amnezie anterogradă. Acest lucru se întâmplă de obicei la câteva ore după ingestie. Pentru a reduce riscul, pacienții trebuie să doarmă continuu timp de 7/8 ore (vezi și pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Utilizarea lorazepamului este contraindicată la copiii cu vârsta sub 12 ani cu excepția cazurilor de status epileptic (vezi pct. 4.1, 4.2 și 4.3).

După administrarea lorazepamului în special la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere, s-au raportat convulsii epileptice și mioclonii.

Acest medicament conține alcool benzilic și propilenglicol (vezi "Informații privind excipienții").

Copiii pot fi sensibili la unii excipienți din acest medicament: alcool benzilic și propilenglicol.

Alcoolul benzilic poate cauza sugarilor și copiilor până la vârsta de 3 ani reacții toxice sau anafilactice (vezi pct. 4.3).

Utilizarea de droguri și dependența

Nu există date clinice privind abuzul sau dependența. Cu toate acestea, pe baza experienței cu benzodiazepine orale, medicii ar trebui să fie conștienți de faptul că administrarea repetată de lorazepam timp îndelungat poate duce la dependență fizică și / sau psihologică.

Riscul crește cu creșterea dozelor și cu utilizarea de lungă durată și este în continuare crescut la pacienții cu antecedente de alcoolism sau utilizare de droguri.

În cazul unei dependențe fizice, întreruperea bruscă a tratamentului poate fi asociată cu simptome de sevraj. Simptomele raportate după întreruperea administrării benzodiazepinelor pe cale orală includ: dureri de cap, dureri musculare, anxietate, tensiune, depresie, insomnie, neliniște, confuzie, iritabilitate, transpirație și simptome de rebound, adică simptomele care au justificat instituirea tratamentului cu o benzodiazepină reapar cu intensitate mărită. Poate fi dificil să se distingă aceste simptome de simptomele originale pentru care a fost prescris medicamentul.

În cazurile severe, pot apărea următoarele simptome: derealizare, depersonalizare, hiperacuzie, tinitus, amorteală și furnicături ale extremităților, sensibilitate la lumină, la zgomot și la contact fizic, mișcări involuntare, vărsături, halucinații și convulsii. Convulsiile pot apărea mai frecvent la pacienții cu boală convulsivă preexistentă sau la pacienții care utilizează alte medicamente care reduc pragul de convulsii, cum ar fi antidepresivele.

Simptomele de sevraj, în special cele mai severe, apar mai frecvent la pacienții tratați cu doze mari de lorazepam pe o perioadă lungă de timp. Cu toate acestea, simptomele de sevraj sunt, de asemenea, raportate după întreruperea tratamentului cu benzodiazepine în doze terapeutice, mai ales dacă tratamentul este întrerupt brusc. Deoarece riscul de simptome de sevraj / fenomene de "rebound" este mai mare dacă tratamentul este oprit brusc, acesta trebuie scăzut treptat.

Informații privind excipienții

Alcool benzilic

Acest medicament conține 21 mg alcool benzilic per fiecare 1 ml soluție injectabilă.

Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Administrarea intravenoasă de alcool benzilic a fost asociată cu reacții adverse grave și deces la nou-născuți („sindromul de gâfâit”). Deși dozele terapeutice normale ale acestui produs eliberează de obicei cantități de alcool benzilic semnificativ mai mici decât dozele raportate în asociere cu sindromul de gâfâit, cantitatea minimă de alcool benzilic la care poate apărea toxicitatea nu este cunoscută.

Nou-născuții prematuri și cu greutate mică la naștere sunt mai susceptibili de a dezvolta toxicitate.

Formulările care conțin alcool benzilic nu trebuie utilizate mai mult de 1 săptămână la copiii cu vârsta sub 3 ani, cu excepția cazului în care este necesar.

Dacă este necesară utilizarea acestui medicament, este important să se țină seama de sarcina metabolică zilnică combinată a alcoolului benzilic din toate sursele. Volumele mari trebuie utilizate cu prudență și doar dacă este absolut necesar, în special la femeile gravide sau care alăptează sau la subiecții cu insuficiență hepatică sau renală din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Propilenglicol

Acest medicament conține 840 mg propilenglicol per fiecare 1 ml soluție injectabilă (vezi pct. 2).

Monitorizarea medicală, inclusiv măsurarea decalajului osmolar și/sau anionic, este necesară la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică care primesc ≥ 50 mg/kg/zi propilenglicol. Au fost raportate diferite reacții adverse atribuite propilenglicolului, cum ar fi disfuncția renală (necroză tubulară acută), insuficiența renală acută și disfuncția hepatică.

Administrarea prelungită a produselor care conțin propilenglicol, precum și administrarea concomitentă cu alte substraturi de alcool dehidrogenază (de exemplu, etanol), duc la creșterea riscului de acumulare de propilenglicol și toxicitate, în special la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Populația predispusă la acumularea de propilenglicol și la evenimentele adverse potențiale asociate include pacienții cu un sistem enzimatic afectat de alcool și aldehyd dehidrogenază, inclusiv copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 5 ani, femei gravide, pacienți cu boală renală sau hepatică severă și cei care primesc tratament cu disulfiram sau metronidazol.

Doze de propilenglicol 1 mg/kg/zi pot provoca reacții adverse grave la nou-născuți; doze de ≥ 50 mg/kg/zi pot provoca reacții adverse la copiii cu vârsta sub 5 ani, mai ales dacă sugarul sau copilul primește și alte medicamente care conțin propilenglicol sau alcool.

Administrarea a ≥ 50 mg/kg/zi propilenglicol la femeile însărcinate sau care alăptează trebuie luată în considerare numai de la caz la caz (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Benzodiazepinele, inclusiv lorazepamul, produc efecte aditive de deprimare a SNC, atunci când sunt administrate concomitent cu alți agenți: cum sunt alcoolul etilic, barbituricele, antipsihoticele, sedativele / hipnoticele, anxioliticele, antidepresivele, analgezicele, narcoticele, antihistaminicele, sedativele, anticonvulsivantele și anestezicele.

Alcool etilic

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu alcoolul etilic.

Haloperidol

La administrarea concomitentă de lorazepam și haloperidol au fost raportate cazuri de apnee, comă, bradicardie, stop cardiac și deces.

Scopolamină

Utilizarea concomitentă a scopolaminei a arătat o incidență crescută a sedării, a halucinațiilor și a comportamentului irațional.

Clozapină

Administrarea concomitentă a clozapinei și lorazepamului poate determina sedare marcată, sialoree și ataxie.

Valproat

Valproatul poate inhiba glucuronoconjugarea lorazepamului (concentrație plasmatică crescută de lorazepam: risc crescut de somnolență).

Probenecid

Probenecidul crește timpul de înjumătățire plasmatică al lorazepamului și reduce clearance-ul din cauza inhibării glucuronoconjugării.

Opioide

Utilizarea concomitentă a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele, sau a medicamentelor asociate, cum ar fi lorazepamul, cu opioide, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectelor aditive deprimante SNC. Doza și durata administrării trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Nu au fost observate sau raportate interacțiuni cu testele de laborator.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea lorazepamului în timpul sarcinii. Atunci când se administrează lorazepam în timpul sarcinii, pot să apară hipotermie, deprimare respiratorie și hipotonie (Floppy Infant Syndrome) ca urmare a acțiunii farmacologice a lorazepamului la nou-născut.

În cazul utilizării prelungite, pot apărea simptome de sevraj la copil.

Studiile experimentale pe animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare, dezvoltării post-natale sau asupra travaliului.

Temelor trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă este strict necesar, pentru o perioadă cât mai scurtă posibil și la doza cea mai mică posibilă.

Acest medicament conține alcool benzilic și propilenglicol (vezi “Informații privind excipienții”). Alcoolul benzilic poate traversa placenta. Nu s-a demonstrat că propilenglicolul cauzează toxicitate asupra reproducerii sau dezvoltării la animale sau la oameni, dar propilenglicolul poate ajunge la făt. Administrarea a ≥ 50 mg/kg/zi propilenglicol la femeile gravide trebuie luată în considerare numai de la caz la caz.

Alăptarea

Lorazepam trece în cantități mici în laptele matern. În timpul utilizării Temelor, alăptarea nu este recomandată.

Acest medicament conține alcool benzilic și propilenglicol (vezi “Informații privind excipienții”). Alcoolul benzilic prezent în serul matern este probabil să treacă în laptele matern și poate fi absorbit oral de un sugar care este alăptat.

Nu s-a demonstrat că propilenglicolul cauzează toxicitate asupra reproducerii sau dezvoltării la animale sau la oameni, dar propilenglicolul trece în laptele matern și poate fi preluat pe cale orală de către un sugar alăptat. Administrarea a ≥ 50 mg/kg/zi de propilenglicol la femeile care alăptează trebuie luată în considerare numai de la caz la caz.

Fertilitatea

Nu există date privind posibilele efecte ale administrării parenterale a lorazepamului asupra fertilității la femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ca în cazul tuturor pacienților care utilizează inhibitori ai sistemului nervos central, pacienții care utilizează lorazepam trebuie avertizați că nu ar trebui să opereze mașini periculoase sau să conducă vehicule până când nu mai au stare de somnolență sau amețeli.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu efectueze activități care necesită atenție în decurs de 24 până la 48 de ore după administrarea lorazepamului. Reducerea performanței poate persista pe perioade prelungite din cauza vârstei înaintate a pacientului, utilizării concomitente a altor medicamente, stresului determinat de intervenția chirurgicală sau stării generale a pacientului.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt de obicei observate la începutul tratamentului. Ele devin, în general, mai puțin severe sau dispar odată cu continuarea tratamentului sau cu reducerea dozei. Incidentele raportate depind de doză, de calea de administrare și de administrarea concomitentă a altor medicamente care deprimă sistemul nervos central.

Următoarele reacții adverse au fost observate la următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărui grup de frecvențe, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de scăderea gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Tulburări hematologice și limfatice				Discrăzie sanguină
Tulburări psihice			Confuzie depresie, apatizare afectivă, tulburări de	Amnezie anterogradă temporară sau tulburări de

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)
			somn, modificări ale libidoului	memorie, reacții paradoxale*
Tulburări ale sistemului nervos		Sedare, somnolență amețeli, ataxie	Cefalee, Tulburări de atenție	
Tulburări oculare			Tulburări vizuale, diplopie	
Tulburări vasculare				Hipotensiune arterială, Hipertensiune arterială.
Tulburări gastrointestinale			Greață, simptome gastrointestinale	
Tulburări hepatobiliare				Teste anormale ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Reacții alergice cutanate.	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Slăbiciune musculară		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate			

* În timpul tratamentului cu benzodiazepine, au fost raportate ocazional reacții paradoxale, cum sunt: agitație, nervozitate, iritabilitate, agresivitate, disperare, atacuri de furie, coșmaruri, halucinații, psihoze și comportamente necorespunzătoare. Astfel de reacții sunt mai frecvente la copii și la vârstnici.

După administrarea intramusculară, s-au raportat: durere, senzație de arsură și roșeață la locul injectării.

După administrarea intravenoasă s-au raportat: flebită locală, durere imediat după injectare și roșeață observată în decurs de 24 de ore.

1,6% dintre pacienți au raportat dureri imediat după injectare, în timp ce 0,5% dintre pacienți au raportat durere la 24 de ore după injectare.

O injectare intra-arterială poate duce la spasm arterial, care ar putea avea ca rezultat gangrene, pentru care poate fi necesară amputarea (vezi pct. 4.3).

O anumită pierdere a eficacității efectului sedativ și hipnotic al benzodiazepinelor poate să apară după o utilizare repetată timp de câteva săptămâni.

Toleranța pentru efectele benzodiazepinelor poate să apară după o utilizare repetată.

Depresia preexistentă se poate manifesta atunci când se utilizează benzodiazepine.

La pacienții cu sedare severă, poate apărea obstrucția parțială a tractului respirator. Administrarea intravenoasă a lorazepamului, singur și într-o doză mai mare decât cea recomandată sau în doza recomandată împreună cu alți agenți utilizați în timpul anesteziei, poate provoca sedare severă.

Prin urmare, echipamentul necesar pentru menținerea căilor respiratorii deschise și pentru susținerea respirației / ventilației trebuie să fie disponibil și ar trebui folosit, dacă este necesar.

Amnezia anterogradă poate să apară la utilizarea dozelor terapeutice de lorazepam, riscul crescând la doze mai mari. Efectele amnezice pot fi însoțite de un comportament inadecvat (vezi și pct. 4.4).

În timpul administrării lorazepamului, s-a raportat rareori toxicitate la propilenglicol (de exemplu, acidoză lactică, hiperosmolalitate, hipotensiune arterială). Alte simptome ale toxicității propilenglicolului sunt: non-receptivitate, tahipnee, tahicardie, diaforeză și toxicitate asupra sistemului nervos central, inclusiv convulsii epileptice și hemoragie intraventriculară. Asemenea simptome pot fi de așteptat la pacienții cu insuficiență renală și la copii (vezi și pct. 4.4).

Abuzul de droguri și dependența (vezi pct. 4.4)

Utilizarea lorazepamului (chiar și în doze terapeutice) poate duce la dependență fizică. Simptomele raportate după întreruperea tratamentului cu benzodiazepină includ: dureri de cap, dureri musculare, anxietate, tensiune arterială, depresie, insomnie, neliniște, confuzie, iritabilitate, transpirație și simptome de “rebound”, simptomele conducând la o recurență mai mare a tratamentului cu benzodiazepine. Poate fi dificil să se distingă aceste simptome de simptomele originale pentru care a fost indicat produsul.

În cazuri grave, pot apărea următoarele simptome: derealizare, depersonalizare, hiperacuzie, tinitus, amorțeală și furnicături ale extremităților, sensibilitate la lumină, contact fizic și sonor, mișcări involuntare, vărsături, halucinații și convulsii.

Convulsiile pot fi mai frecvente la pacienții cu antecedente de convulsii sau care iau alte medicamente care scad pragul convulsiv, cum ar fi antidepresivele.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele și abordarea terapeutică a supradozajului

Ca și în cazul altor benzodiazepine, supradozarea nu va determina o situație care pune viața în pericol, cu excepția asocierii cu alte medicamente cu efecte inhibitoare asupra sistemului nervos central (inclusiv alcoolul etilic).

În tratamentul supradozei cu orice medicament, trebuie să rețineți că pacientul poate să fi luat medicamente diferite.

O atenție deosebită trebuie acordată funcțiilor respiratorii și cardiovasculare pe secția de terapie intensivă.

Supradozajul cu benzodiazepine duce, de obicei, la diferite grade de deprimare a sistemului nervos central, de la somnolență la comă. În cazuri ușoare, simptomele includ: somnolență, confuzie mentală și letargie. În cazuri severe, pot apărea simptome cum sunt: ataxia, hipotensiunea arterială, hipotonia, deprimarea respiratorie, rar comă (etapele 1-3) și, foarte rar, decesul pacientului.

Flumazenil poate fi util ca antidot.

Acest medicament conține propilenglicol. Au fost raportate diferite reacții adverse la doze mari (500 mg/kg/zi sau mai mult) sau la utilizarea prelungită a propilenglicolului, cum ar fi hiperosmolalitatea, acidoza lactică; insuficiență renală (necroză tubulară acută), insuficiență renală acută; cardiotoxicitate (aritmie, hipotensiune arterială); tulburări ale sistemului nervos central (depresie, comă, convulsii); depresie respiratorie, dispnee; afectarea funcției hepatice; reacție hemolitică (hemoliză intravasculară) și hemoglobinurie; sau insuficiență multi-organică. O astfel de expunere poate fi realizată dacă doza de produs depășește semnificativ doza recomandată. Riscul acestor simptome este mai mare la pacienții cu insuficiență renală și la copii (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: derivați de benzodiazepine, codul ATC: N05BA06.

Lorazepamul este o benzodiazepină. Acesta are proprietăți anxiolitice, sedative, hipnotice, anticonvulsivante și relaxante musculare. Mecanismul exact de acțiune al benzodiazepinelor nu a fost încă elucidat. Se pare că acestea își exercită activitatea prin mecanisme diferite, prin legarea de receptori specifici la nivelul diferitelor situsuri ale sistemului nervos central. Acționând astfel, ele sporesc inhibiția sinaptică sau presinaptică obținută de acidul gama aminobutiric sau influențează direct mecanismele responsabile pentru declanșarea potențialelor de acțiune.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Lorazepam este absorbit rapid după administrarea intramusculară. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în aproximativ 60-90 de minute după administrarea intramusculară. Timpul mediu de înjumătățire al lorazepamului neconjugat în plasma umană este de aproximativ 12 până la 16 ore după administrarea intramusculară sau intravenoasă. Pe baza timpului de înjumătățire plasmatică, concentrațiile la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 3 până la 5 zile.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul mediu de distribuție este de aproximativ 1,3 litri/kg.

Lorazepam nelegat traversează bariera hemato-encefalică fără obstacole prin difuzie pasivă.

Lorazepam se leagă în proporție de aproximativ 92% de proteinele plasmatice umane la o concentrație de lorazepam de 160 ng/ml.

Metabolizare

Lorazepam este metabolizat într-un glucuronid inactiv farmacologic printr-un proces simplu într-o singură etapă. Există un risc minim de acumulare după doze repetate, oferind o marjă largă de siguranță. Clearance-ul total al lorazepamului după administrarea intravenoasă este de aproximativ 1,0-1,2 ml/min/kg.

Lorazepam nu are metaboliți activi majori.

Pe baza studiilor *in vitro*, mai multe enzime UGT contribuie la glucuronidarea hepatică a R- și S-lorazepam. Atât R- cât și S-lorazepam au fost glucuronidate de UGT2B4, 2B7 și 2B15; alte enzime UGT hepatice și extrahepatice au metabolizat, de asemenea, atât R- cât și S-lorazepam *in vitro*.

Eliminare

Vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii lorazepamului. Într-un studiu, o scădere semnificativă statistic a clearance-ului general a fost raportată la pacienții vârstnici, dar timpul de înjumătățire plasmatică nu a fost semnificativ afectat.

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de lorazepam de 2 mg și 4 mg la grupuri mici de subiecți sănătoși (n=6 și, respectiv, n=7 subiecți), excreția urinară cumulată a glucuronidei de lorazepam a fost estimată a fi mai mare de 80% din doză.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nou-născuți (până la o lună): După o singură doză intravenoasă de lorazepam de 0,05 mg/kg (n=4) sau 0,1 mg/kg (n=6), clearance-ul total mediu a fost normalizat la greutatea corporală cu o scădere cu 80% față de adulții normali, timpul de înjumătățire terminal a crescut de 3 ori, iar volumul de distribuție la nou-născuții cu asfixie neonatală a scăzut cu 40% față de adulții normali. Toți nou-născuții au avut o vârstă gestațională ≥ 37 săptămâni.

Nu a existat nicio diferență semnificativă legată de vârstă în ceea ce privește clearance-ul normalizat al greutății corporale la copii, adolescenți și adulți, observată la 50 de copii cu vârsta cuprinsă între 2,3-

17,8 ani. Analizele farmacocinetice populaționale la copii (cu excepția nou-născuților) indică, de asemenea, o farmacocinetică similară la adulți.

Vârstnici

După doze unice intravenoase de lorazepam de 1,5 până la 3 mg per injecție, clearance-ul total mediu al lorazepamului a fost redus cu aproximativ 20% la subiecții vârstnici comparativ cu adulții mai tineri.

Gen

Sexul nu are efect asupra farmacocineticii lorazepamului.

Insuficiență renală

În studiile farmacocinetice cu doză unică, la pacienți cu grade diferite de insuficiență renală, de la insuficiență renală ușoară până la insuficiență renală totală, nu s-au observat modificări semnificative în absorbția, clearance-ul sau excreția lorazepamului. Eliminarea metabolitului glucuronid inactiv a fost semnificativ redusă. Într-un studiu în care lorazepam a fost administrat subcronic la 2 pacienți cu insuficiență renală cronică, s-a raportat o reducere a eliminării și o prelungire concomitentă a timpului de înjumătățire plasmatică a lorazepamului. Hemodializa nu a avut niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii lorazepamului nemetabolizat, dar a determinat în mod considerabil clearance-ul glucuronidei plasmatice inactiv.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (hepatită, ciroză datorată consumului excesiv de alcool) nu a fost observată nicio modificare a clearance-ului lorazepamului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu se cunosc.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Macrogol 400
Alcool benzilic
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie folosit împreună cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Ambalaj nedeschis: 18 luni.

Stabilitate după diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării Temelor a fost demonstrată timp de o oră la 2-8 °C. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere / diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2 °C – 8 °C). A se păstra în cutie pentru a fi protejat de lumină. Pentru condițiile de păstrare după diluare / prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Temelor este ambalat în flacon de tip I (Ph.Eur), din sticlă transparentă, de capacitate de umplere de 2 ml. Fiolele sunt plasate în tăvi turnate din policlorură de vinil, care sunt apoi etanșate cu o folie protectoare transparentă PE.

Tăvile de policlorură de vinil sunt introduse într-o cutie de carton împreună cu un prospect.

Cutie cu 5 și 10 fiole a 1 ml soluție.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Temelor este ușor vâscos atunci când se răcește.

Administrarea intramusculară:

Pentru a facilita administrarea intramusculară, se recomandă diluarea cu un volum egal de soluție compatibilă, cum ar fi NaCl 0,9%, glucoză 5%, apă distilată cu alcool benzilic, NaCl soluție sterilă - cu alcool benzilic, apă pentru preparate injectabile cu paraben și apă pentru preparate injectabile. De asemenea, Temelor poate fi administrat nediluat, dacă este administrat profund, într-o masă musculară mare.

Administrarea intravenoasă:

În cazul administrării intravenoase, Temelor se va dilua întotdeauna cu un volum egal, folosind unul dintre următorii diluanți: NaCl 0,9%, glucoză 5%, apă distilată cu alcool benzilic, NaCl soluție sterilă - cu alcool benzilic, apă pentru preparate injectabile cu paraben și apă pentru preparate injectabile. Rata de injectare nu trebuie să depășească 2 mg / min. Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru a nu prezenta particule sau decolorări înainte de administrare.

Instrucțiuni de diluare pentru utilizarea intravenoasă

Extrageți cantitatea dorită de Temelor în seringă, apoi aspirați încet volumul dorit de diluant. Retrageți ușor pistonul pentru a asigura un spațiu suplimentar de amestecare. Amestecați imediat conținutul prin răsucirea în mod repetat a seringii până când se formează o soluție omogenă. Nu agitați puternic, deoarece acest lucru va cauza bule de aer.

Temelor nu trebuie folosit împreună cu alte medicamente în aceeași seringă. Nu utilizați dacă soluția s-a colorat sau la apariția unui precipitat (vezi pct. 4.2).

Nu există cerințe speciale pentru eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.,

1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15403/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - August 2019

Reînnoire – Aprilie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024