

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TEMELOR 4 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka obsahuje 4 mg lorazepamu v 1 ml injekčního roztoku.

Pomocné látky se známým účinkem: benzylalkohol, propylenglykol

Jeden ml obsahuje 21 mg benzylalkoholu.

Jeden ml obsahuje 840 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý bezbarvý nebo téměř bezbarvý hypertonický roztok bez viditelných částic

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

TEMELOR je určen pro dospělé a dospívající od 12 let:

- jako premedikace před chirurgickými zákroky nebo před diagnostickými postupy
- k symptomatické léčbě patologické úzkosti a napětí u pacientů, kteří nemohou užívat lék perorálně

TEMELOR je určen pro dospělé, dospívající, děti a kojence od 1 měsíce:

- ke kontrole status epilepticus

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Premedikace

Pro dosažení maximálního příznivého účinku má být dávka vypočtena na základě tělesné hmotnosti (obvyklá dávka je 2–4 mg) a podává se takto:

a) intravenózní podání

Pro optimální účinek mají být použity dávky 0,044 mg/kg až maximálně 2 mg, 15–20 minut před zákrokem.

U většiny dospělých pacientů bude tato dávka (podávaná intravenózně) pro sedaci dostatečná a nemá se obvykle překročit u pacientů nad 50 let.

Lze podat vyšší dávky, až 0,05 mg/kg, maximálně 4 mg.

Bezprostředně před intravenózním podáním přípravku TEMELOR musí být k dispozici vybavení pro podporu dýchání.

b) intramuskulární podání

Optimálního účinku je dosaženo podáním dávky 0,05 mg/kg, maximálně 4 mg, minimálně 2 hodiny před předpokládaným zákrokem. Dávku je nutno individuálně upravit.

U starších nebo oslabených pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebo s těžkým respiračním nebo kardiovaskulárním onemocněním se doporučuje snížit dávku.

V případě lokální anestezie a diagnostických postupů vyžadujících zapojení pacienta může být vhodné současně použít analgetika.

Dávka má být snížena v případě současného podávání látek tlumících centrální nervový systém.

TEMELOR nesmí být mísen s jinými přípravky ve stejné injekční stříkačce.

Symptomatická léčba patologické úzkosti a napětí u pacientů, kteří nemohou z jakéhokoli důvodu užívat lék perorálně

Doporučená počáteční dávka je 2–4 mg intravenózně nebo 0,05 mg/kg intramuskulárně (upřednostňuje se intravenózní aplikace).

V případě potřeby se může dávka opakovat po 2 hodinách. Jakmile je akutní symptomatologie pod kontrolou, musí být pacientovi poskytnuta odpovídající léčba základního onemocnění.

Pokud je nutná další léčba benzodiazepiny, může se zvážit použití lorazepamu ve formě tablet.

Status epilepticus

Dospělí: 4 mg intravenózně.

Starší osoby: Starší osoby mohou reagovat na nižší dávky, proto může být dostačující polovina běžné dávky pro dospělé.

Pediatrická populace (ve věku 1 měsíc a starší): 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně. Maximální dávka 4 mg/dávka.

Rychlost infuze nemá překročit 2 mg/min.

Pokud záchvat trvá déle než 10–15 minut, je třeba zvážit podání další dávky. Mohou být podány maximálně 2 dávky.

Vzhledem k možnému riziku toxicity způsobenému kumulací pomocných látek nemá být u dětí do 5 let maximální dávka přípravku TEMELOR během 24 hodin opakována (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Použití přípravku TEMELOR u dětí do 12 let je kontraindikováno (viz bod 4.3), s výjimkou léčby status epilepticus, kdy je kontraindikován u novorozenců (viz také body 4.1, 4.3 a 4.4).

Použití u starších a oslabených pacientů

Klinické studie ukázaly, že pacienti nad 50 let mají hlubší a prodlouženou sedaci, je-li lorazepam podáván intravenózně.

Obvykle je úvodní dávka 2 mg dostačující, pokud není požadován vyšší stupeň sedace a/nebo předoperační amnézie.

Pro starší a oslabené pacienty snižte počáteční dávku přibližně o 50 % a dávku poté upravte podle potřeby a snášenlivosti (viz bod 4.4).

Pacienti s insuficiencí ledvin nebo jater

TEMELOR se nedoporučuje u pacientů s těžkou jaterní insuficiencí. Používá-li se přípravek TEMELOR u pacientů s lehkou až středně těžkou insuficiencí ledvin nebo jater, doporučuje se počáteční dávka 0,05 mg/kg (ne však více než 2 mg).

Způsob podání

Intramuskulární a intravenózní podání.

Pokyny pro ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

TEMELOR se nesmí podávat intraarteriálně. Podobně jako u jiných injekčních benzodiazepinů může intraarteriální injekce způsobit spasmus arterie, který způsobuje gangrénu a může vyžadovat amputaci.

TEMELOR je také kontraindikován u pacientů se:

- syndromem spánkové apnoe
- těžkou respirační insuficiencí
- známou přecitlivělostí na benzodiazepiny
- myasthenia gravis
- těžkou jaterní insuficiencí

TEMELOR je kontraindikován u dětí do 12 let, s výjimkou kontroly status epilepticus, kdy je kontraindikován u novorozenců.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Intravenózní podání

Pro intravenózní podání má být lorazepam zředěn stejným množstvím kompatibilního diluentu (viz bod 6.6).

Intravenózní podání má být prováděno pomalu a opakovaně.

Je třeba zajistit, aby injekce nebyla podána intraarteriálně a nedošlo k perivaskulární extravazaci.

Alkohol

Tolerance k alkoholu a jiným látkám tlumícím CNS je v přítomnosti lorazepamu snížena, proto mají být pacienti poučeni, aby se vyhnuli přípravku TEMELOR nebo používali sníženou dávku.

Alkoholické nápoje se nemají požívat nejméně 24 až 48 hodin po podání přípravku TEMELOR vzhledem k obecnému aditivnímu tlumivému účinku benzodiazepinů na centrální nervový systém.

Snížení schopnosti reagovat/snížení výkonu

Doporučuje se, aby pacienti léčení lorazepamem zůstali na pozorování 24 hodin po podání poslední dávky.

Pokud je lorazepam používán pro krátkodobé procedury ambulantně, musí být pacient v době propuštění doprovázen odpovědnou dospělou osobou.

Pacienti mají být upozorněni, aby po dobu 24 až 48 hodin po podání neřídili dopravní prostředky ani nevykonávali aktivity vyžadující pozornost.

Snížení výkonu může přetrvávat delší dobu kvůli vysokému věku pacienta, současnému užívání jiných přípravků, stresu v důsledku chirurgického zákroku nebo kvůli celkovému stavu pacienta. Pacienti mají být také upozorněni, že předčasná chůze (během 8 hodin po podání lorazepamu) může vést k poranění způsobenému pádem.

Endoskopické procedury

Pro použití lorazepamu při endoskopických výkonech u ambulantních pacientů nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Jsou-li tyto procedury prováděny u hospitalizovaných pacientů, je nutné je adekvátně sledovat na pooperačním pokoji a před endoskopickým zákrokem musí být lokální anestezii snížena aktivita faryngeálního reflexu.

Kóma/šok

Nejsou k dispozici údaje podporující použití lorazepamu při kómatu nebo šoku.

Současné podávání se skopolaminem

Současné podávání skopolaminu se nedoporučuje, protože tato kombinace může vést ke zvýšené incidenci sedace, halucinací a iracionálního chování.

Riziko současného užívání opioidů

Současné užívání lorazepamu a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako lorazepam), spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat lorazepam současně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení pro dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutno pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele (tam, kde je to vhodné), aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Status epilepticus

Je nutná opatrnost při podávání lorazepamu pacientům se status epilepticus, zejména pacientům, kteří užívali jiné látky tlumící centrální nervový systém nebo pacientům s těžkým onemocněním.

Je třeba zvážit možnost respirační deprese nebo částečné obstrukce dýchacích cest. Musí být k dispozici odpovídající resuscitační zařízení.

Psychotické nebo depresivní poruchy

Lorazepam není určen k primární léčbě psychotických onemocnění nebo depresivních poruch a nemá se používat jako monoterapie u depresivních pacientů.

Benzodiazepiny mohou mít dezinhibiční účinek a mohou u depresivních pacientů uvolňovat sebevražedné tendence.

Dlouhodobé používání lorazepamu

Nejsou k dispozici údaje podporující dlouhodobé používání lorazepamu.

U některých pacientů se během léčby benzodiazepiny vyvinula krevní dyskrázie; v některých případech bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Pokud je dlouhodobá léčba považována za klinicky nezbytnou, doporučuje se pravidelné vyšetření krve a funkce jater.

Při dlouhodobé léčbě benzodiazepiny má být postupně snižována dávka.

Starší pacienti

Stejně jako u jiných premedikací je při podávání lorazepamu starším nebo těžce nemocným pacientům a pacientům s omezenou retencí plic (CHOPN, syndrom spánkové apnoe) nutná extrémní opatrnost vzhledem k možnosti apnoe a/nebo hypoxického selhání srdce. Musí být snadno dostupné resuscitační zařízení pro ventilaci.

Lorazepam je u starších pacientů třeba podávat s opatrností kvůli riziku sedace a/nebo muskuloskeletální slabosti, které mohou zvyšovat riziko pádů s vážnými následky pro tuto skupinu pacientů. Starším pacientům je třeba podávat sníženou dávku (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin nebo jater

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater mají být přísně sledováni a dávkování má být pečlivě upraveno podle jejich reakcí. U těchto pacientů mohou být postačující nižší dávky.

Stejná opatření platí pro starší nebo oslabené pacienty a pacienty s chronickou respirační insuficiencí.

Renální insuficience

Lorazepam se nedoporučuje podávat pacientům s renální insuficiencí. Pokud je lorazepam používán u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin, má být použita nejnižší účinná dávka, protože doba účinku může být za těchto okolností prodloužena.

Akutní glaukom s úzkým úhlem

U pacientů s akutním glaukodem s úzkým úhlem je nutná opatrnost.

Paradoxní reakce

Úzkost může být příznakem různých jiných stavů. Má se vzít v úvahu, že stížnost pacienta může souviset se základním fyzickým nebo psychiatrickým stavem, pro který je dostupná specifičtější léčba.

Během léčby benzodiazepiny byly příležitostně hlášeny paradoxní reakce, jako je neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, zoufalství, záchvaty hněvu, noční můry, halucinace, psychózy a nevhodné chování. Tyto reakce se vyskytují častěji u dětí a u starších osob. Pokud k tomu dojde, je třeba léčbu přerušit.

Hypotenze

Přestože se hypotenze vyskytla jen vzácně, benzodiazepiny se mají podávat s opatrností pacientům, u kterých by pokles krevního tlaku mohl vést ke kardiovaskulárním nebo cerebrovaskulárním komplikacím. To je zvláště důležité u starších pacientů.

Proximální gastrointestinální porucha

U potkanů léčených lorazepamem po dobu delší než jeden rok v dávce 6 mg/kg/den byla pozorována dilatace jícnu. Dávka bez účinku byla 1,25 mg/kg/den (přibližně šestinásobek maximální terapeutické dávky u člověka, což je 10 mg/den). Účinek byl reverzibilní pouze v případě, že léčba byla přerušena do dvou měsíců po prvním zpozorování tohoto jevu. Klinický význam této skutečnosti není jasný. Při dlouhodobém užívání lorazepamu u geriatrických pacientů je však nutná opatrnost a je nutná častá kontrola symptomů proximální gastrointestinální poruchy. Dlouhodobé používání lorazepamu se nedoporučuje.

Anterográdní amnézie

Benzodiazepiny mohou způsobit anterográdní amnézii. K tomu obvykle dochází několik hodin po užití. Pro snížení rizika proto pacienti mají být schopni nepřetržitě spát 7 až 8 hodin (viz také bod 4.8).

Pediatrická populace

Použití lorazepamu je kontraindikováno u dětí do 12 let, s výjimkou léčby status epilepticus (viz body 4.1, 4.2 a 4.3).

Po podání lorazepamu zejména u novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností byly hlášeny epileptické záchvaty a myoklonus.

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol a propylenglykol (viz níže v části „Informace o pomocných látkách“).

Děti mohou být citlivé na další složky tohoto léčivého přípravku: benzylalkohol a propylenglykol. Benzylalkohol může způsobit toxické nebo anafylaktoidní reakce u kojenců a dětí do 3 let (viz bod 4.3).

Zneužívání a závislost

Neexistují klinické údaje týkající se zneužívání nebo závislosti. Na základě zkušeností s perorálními benzodiazepiny si však lékaři mají být vědomi, že opakované podávání lorazepamu po dlouhou dobu může vést k fyzické a/nebo psychické závislosti.

Riziko se zvyšuje s vyššími dávkami a dlouhodobějším používáním a dále se zvyšuje u pacientů s anamnézou alkoholismu nebo zneužívání drog.

V případě fyzické závislosti může být náhlé přerušení léčby spojeno s abstinenními příznaky. Symptomy hlášené po vysazení perorálních benzodiazepinů zahrnují bolest hlavy, bolest svalů, úzkost,

napětí, depresi, nespavost, neklid, zmatenost, podrážděnost, pocení a rebound fenomén, při kterém se vrací příznaky, pro které byla léčba benzodiazepiny nasazena. Může být obtížné tyto příznaky odlišit od původních příznaků, pro které byl přípravek předepsán.

V těžkých případech se mohou vyskytnout následující symptomy: derealizace, depersonalizace, hyperakuze, tinitus, parestezie končetin, citlivost na světlo, hluk a fyzický kontakt, mimovolní pohyby, zvracení, halucinace a konvulze. Ty se mohou vyskytovat častěji u pacientů s již existujícím konvulzivním onemocněním nebo u pacientů užívajících jiné léky, které snižují práh pro vznik křečí, jako jsou antidepressiva.

Abstinenční příznaky, zejména ty závažnější, se vyskytují častěji u pacientů léčených vysokými dávkami po dlouhou dobu. Příznaky z vysazení jsou však hlášeny i po přerušení léčby benzodiazepiny v terapeutických dávkách, zejména pokud je léčba náhle ukončena. Vzhledem k tomu, že riziko abstinčních příznaků/rebound fenomenu je vyšší, pokud je léčba náhle ukončena, má být dávka snižována postupně.

Informace o pomocných látkách

TEMELOR obsahuje benzylalkohol, polyethylenglykol a propylenglykol.

Riziko kumulace pomocných látek a toxicity u dětských pacientů do 5 let a dalších zvláštních populací

Všechny tyto pomocné látky jsou substráty alkoholdehydrogenázy a mohou saturovat metabolismus a zvyšovat riziko kumulace pomocných látek, která může vést k toxicitě. Pediatričtí pacienti do 5 let jsou obzvláště zranitelní z důvodu nezralé renální a metabolické kapacity.

Riziko se týká také pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, těhotných nebo kojících žen (viz bod 4.6) a pacientů s poruchou enzymového systému pro alkohol a aldehyddehydrogenázu.

Při současném podávání s jinými substráty alkoholdehydrogenázy (např. etanol) je důležité vzít v úvahu kombinovanou denní metabolickou zátěž. Zvláštní opatrnosti je třeba při podávání opakovaných dávek.

Další rizika pro jednotlivé pomocné látky jsou uvedena níže.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje 21 mg benzylalkoholu v jedné ampulce, což odpovídá 21 mg/ml.

Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Intravenózní podání benzylalkoholu je spojeno se závažnými nežádoucími účinky a úmrtím novorozenců („gasping syndrom“). U nedonošených novorozenců a novorozenců s nízkou porodní hmotností je vyšší pravděpodobnost vzniku toxicity. Léčivé přípravky obsahující benzylalkohol se u dětí do 3 let nemají používat déle než 1 týden, pokud to není nezbytné. Ačkoli běžné terapeutické dávky tohoto přípravku obvykle uvolňují množství benzylalkoholu výrazně nižší než dávky hlášené v souvislosti s gasping syndromem, minimální množství benzylalkoholu, při kterém může dojít k toxicitě, není známo.

Propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje 840 mg propylenglykolu v jedné ampulce, což odpovídá 840 mg/ml. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, kteří užívají ≥ 50 mg/kg/den propylenglykolu, je nutné lékařské sledování, včetně měření osmolálního a/nebo aniontového okna. Byly hlášeny různé nežádoucí příhody připisované propylenglykolu, jako např. porucha funkce ledvin (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin a porucha funkce jater.

Mezi populaci náchylnou ke kumulaci propylenglykolu a s tím spojeným možným nežádoucím účinkům patří pacienti léčení disulfiramem nebo metronidazolem.

Dávky propylenglykolu 1 mg/kg/den mohou způsobit závažné nežádoucí účinky u novorozenců; dávky ≥ 50 mg/kg/den mohou způsobit nežádoucí účinky u dětí do 5 let, zejména pokud kojeneček nebo dítě dostává jiné léky obsahující propylenglykol nebo alkohol.

Podávání dávek ≥ 50 mg/kg/den propylenglykolu těhotným nebo kojícím ženám musí být individuálně posouzeno (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Benzodiazepiny, včetně lorazepamu, mají aditivní tlumivé účinky na CNS při současném podávání s jinými látkami, jako je alkohol, barbituráty, antipsychotika, sedativa/hypnotika, anxiolytika, antidepresiva, opioidní analgetika, sedativní antihistaminika, antikonvulziva a anestetika.

Alkohol

Současné podávání s alkoholem se nedoporučuje.

Haloperidol

Při současném podávání lorazepamu a haloperidolu byly hlášeny případy apnoe, kómatu, bradykardie, zástavy srdce a úmrtí.

Skopolamin

Současné užívání skopolaminu ukázalo zvýšený výskyt sedace, halucinací a iracionálního chování.

Klozapin

Současné podávání klozapinu a lorazepamu může způsobit výraznou sedaci, nadměrnou salivaci a ataxii.

Valproát

Valproát může inhibovat glukuronidaci lorazepamu (zvýšené sérové hladiny: zvýšené riziko ospalosti).

Probenecid

Probenecid zvyšuje poločas lorazepamu a snižuje clearance inhibicí glukuronidace.

Opioidy

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, jako je lorazepam, spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání současného užívání (viz bod 4.4).

Nebyly pozorovány ani hlášeny interakce s laboratorními testy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití lorazepamu během těhotenství nejsou k dispozici dostatečné údaje. Pokud je lorazepam podáván během těhotenství, může se v důsledku farmakologického účinku lorazepamu u novorozence objevit hypotermie, respirační deprese a hypotonie (floppy infant syndrom). V případě dlouhodobého používání se u dítěte mohou objevit příznaky z vysazení.

Experimentální studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

TEMELOR má být používán v těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné, po co nejkratší dobu a v nejnižší možné dávce.

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol a propylenglykol (viz bod 4.4 „Informace o pomocných látkách“). Benzylalkohol může procházet placentou. Nebylo prokázáno, že by propylenglykol způsoboval u zvířat nebo u člověka reprodukční nebo vývojovou toxicitu, ale může se dostat k plodu. Podávání ≥ 50 mg/kg/den propylenglykolu těhotným ženám musí být individuálně posouzeno.

Kojení

Lorazepam prochází v malých množstvích do mateřského mléka. Během používání přípravku TEMELOR se nedoporučuje kojit.

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol a propylenglykol (viz bod 4.4 „Informace o pomocných látkách“). Benzylalkohol přítomný v séru matky pravděpodobně přechází do mateřského mléka a může být perorálně přijímán kojeným dítětem. Nebylo prokázáno, že by propylenglykol způsoboval u zvířat nebo u člověka reprodukční nebo vývojovou toxicitu, ale přechází do mateřského mléka a může být perorálně přijat kojeným dítětem. Podávání ≥ 50 mg/kg/den propylenglykolu kojícím ženám musí být individuálně posouzeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o možných účincích parenterálně podávaného lorazepamu na fertilitu u žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stejně jako všichni pacienti, kteří používají inhibitory centrálního nervového systému, i pacienti, kteří používají lorazepam, mají být upozorněni, že nesmí obsluhovat nebezpečné stroje nebo řídit vozidla, pokud jsou ospalí nebo mají závrať.

Pacienti mají být poučeni, aby během 24 až 48 hodin po podání lorazepamu neřídili dopravní prostředky ani nevykonávali činnosti vyžadující pozornost. Snížení výkonu může přetrvávat delší dobu kvůli vysokému věku pacienta, současnému užívání jiných látek, stresu v důsledku chirurgického zákroku nebo celkovému stavu pacienta.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou obvykle pozorovány na začátku léčby. Obvykle se stávají méně závažnými nebo vymizí s pokračováním léčby nebo snížením dávky.

Hlášené případy závisí na dávce, způsobu podání a současném užívání jiných přípravků, které potlačují centrální nervový systém.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při následujících frekvencích: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	velmi časté ($\geq 1/10$)	časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)
Poruchy krve a lymfatického systému				kevní dyskrázie
Psychiatrické poruchy			zmatenost, deprese, emoční oploštění, poruchy spánku, změna libida	dočasná anterográdní amnézie nebo porucha paměti, paradoxní reakce*
Poruchy nervového systému		sedace, ospalost, závrať, ataxie	bolest hlavy, snížená bdělost	
Poruchy oka			porucha zraku, diplopie	
Cévní poruchy				hypotenze, hypertenze
Gastrointestinální poruchy			nauzea, gastrointestinální symptomy	

Poruchy jater a žlučových cest				abnormální testy jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáň			alergické kožní reakce	
Poruchy svalové na kosterní soustavy a pojivové tkáň		svalová slabost		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava			

*Během léčby benzodiazepiny byly příležitostně hlášeny paradoxní reakce, jako je agitovanost, nervozita, podrážděnost, agresivita, zoufalství, záchvaty hněvu, noční můry, halucinace, psychóza a nevhodné chování. Tyto reakce se vyskytují častěji u dětí a u starších osob.

Po intramuskulárním podání: byla hlášena bolest, pocit pálení a zarudnutí v místě injekce.

Po intravenózním podání: lokální flebitida, bolest bezprostředně po injekci a zarudnutí pozorované během 24hodinového pozorovacího období.

Celkem 1,6 % pacientů uvedlo bolest bezprostředně po injekci, zatímco 0,5 % pacientů uvedlo bolest 24 hodin po injekci.

Intraarteriální injekce může vést k spazmu arterie, což může mít za následek gangrénu, pro kterou může být nutná amputace (viz bod 4.3).

Určitá ztráta účinnosti sedativního a hypnotického účinku benzodiazepinů se může objevit po opakovaném použití po dobu několika týdnů.

Po opakovaném použití může dojít k toleranci účinků benzodiazepinů.

Při použití benzodiazepinů se může projevit preexistující deprese.

U pacientů se závažnou sedací může dojít k částečné obstrukci dýchacích cest. Intravenózní podání lorazepamu samotného a ve vyšší dávce, než je doporučeno, nebo v doporučené dávce společně s dalšími látkami používanými v anestezii může způsobit těžkou sedaci.

Proto musí být k dispozici nezbytné vybavení pro udržení průchodnosti dýchacích cest a podporu dýchání/ventilace a má být v případě potřeby použito.

Anterográdní amnézie může nastat při použití terapeutických dávek lorazepamu, riziko se zvyšuje při vyšších dávkách. Amnestické účinky mohou být doprovázeny nevhodným chováním (viz také bod 4.4).

Během podávání lorazepamu byla vzácně hlášena toxicita propylenglykolu (např. laktátová acidóza, hyperosmolalita, hypotenze).

Dalšími příznaky toxicity propylenglykolu jsou neschopnost reagovat, tachypnoe, tachykardie, diaforéza a toxicita centrálního nervového systému včetně epileptických záchvatů a intraventrikulární hemoragie. Tyto příznaky lze očekávat u pacientů s renální insuficiencí a u dětí (viz také bod 4.4).

Užívání drog a závislost (viz bod 4.4)

Použití lorazepamu (také v terapeutických dávkách) může vést k fyzické závislosti. Mezi symptomy hlášené po vysazení léčby benzodiazepinem patří: bolest hlavy, bolest svalů, úzkost, napětí, deprese, nespavost, neklid, zmatenost, podrážděnost, pocení a příznaky rebound fenoménu se symptomy, které vedly k léčbě benzodiazepiny, ale ve větší míře. Může být obtížné tyto příznaky odlišit od původních příznaků, pro které byl přípravek indikován.

V těžkých případech se mohou vyskytnout následující symptomy: derealizace, depersonalizace, hyperakuze, tinitus, parestzie končetin, citlivost na světlo, zvukový a fyzický kontakt, mimovolní pohyby, zvracení, halucinace a konvulze.

Konvulze se mohou vyskytovat častěji u pacientů s konvulzemi v anamnéze nebo u pacientů užívajících jiné přípravky snižující práh pro vznik křečí, jako jsou antidepresiva.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

Předávkování

Příznaky a léčba předávkování

Podobně jako u jiných benzodiazepinů předávkování nezpůsobí život ohrožující situaci, s výjimkou kombinace s jinými léky s inhibičními účinky na centrální nervový systém (včetně alkoholu).

Při léčbě předávkování jakýmkoliv přípravkem je třeba mít na paměti, že pacient mohl užít jiné léky.

Zvláštní pozornost je při intenzivní péči třeba věnovat respiračním a kardiovaskulárním funkcím.

Předávkování benzodiazepiny má obvykle za následek různý stupeň útlumu centrálního nervového systému, od ospalosti až po kóma. Mezi lehké případy patří ospalost, mentální zmatenost a letargie. V závažných případech se mohou vyskytnout příznaky jako ataxie, hypotenze, hypotonie, respirační deprese, vzácně kóma (stupeň 1 až 3) a velmi vzácně úmrtí pacienta.

Jako antidotum může být užitečný flumazenil.

Tento léčivý přípravek obsahuje propylenglykol. Při vysokých dávkách (500 mg/kg/den a více) nebo dlouhodobém užívání propylenglykolu byly hlášeny různé nežádoucí účinky, jako je hyperosmolalita, laktátová acidóza; porucha funkce ledvin (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin; kardiotoxicita (arytmie, hypotenze); poruchy centrálního nervového systému (deprese, kóma, záchvaty); respirační útlum, dušnost; porucha funkce jater; hemolytická reakce (intravaskulární hemolýza) a hemoglobinurie; nebo multiorgánové selhání. K takové expozici může dojít, pokud dávka přípravku výrazně překročí doporučenou dávku.

Riziko těchto symptomů je vyšší u pacientů s renální insuficiencí a u dětí (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: benzodiazepinové deriváty, ATC kód: N05BA06

Lorazepam je benzodiazepin. Má anxiolytické, sedativní, hypnotické, antikonvulzivní a myorelaxační vlastnosti. Přesný mechanismus účinku benzodiazepinů nebyl dosud zcela objasněn. Zdá se, že účinkují prostřednictvím různých mechanismů. Benzodiazepiny pravděpodobně účinkují vazbou na specifické receptory v různých místech centrálního nervového systému. Tímto způsobem zvyšují synaptickou nebo presynaptickou inhibici dosaženou kyselinou gama-aminomáselnou nebo přímo ovlivňují mechanismy zodpovědné za spouštění akčních potenciálů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Lorazepam se po intramuskulárním podání rychle absorbuje. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně 60 až 90 minut po intramuskulárním podání. Po intramuskulárním nebo intravenózním podání je průměrný poločas eliminace nekonjugovaného lorazepamu v lidské plazmě přibližně 12 až 16 hodin. Na základě eliminačního poločasu jsou koncentrace v rovnovážném stavu dosaženy během 3 až 5 dnů.

Distribuce

Po intravenózním podání je průměrný distribuční objem přibližně 1,3 l/kg. Nevázaný lorazepam prochází hematoencefalickou bariérou bez překážek pasivní difuzí. Lorazepam se při koncentraci 160 ng/ml váže přibližně z 92 % na proteiny lidské plazmy.

Biotransformace

Lorazepam je metabolizován na farmakologicky neaktivní glukuronid jednoduchým jedнокrokovým procesem. Po opakovaných dávkách existuje minimální riziko akumulace, což poskytuje širokou míru bezpečnosti. Celková clearance lorazepamu po intravenózní dávce je přibližně 1,0–1,2 ml/min/kg.

Lorazepam nemá žádné hlavní aktivní metabolity.

Na základě *in vitro* studií přispívá k jaterní glukuronidaci R- a S-lorazepamu mnoho enzymů UGT. Jak R-, tak S-lorazepam byly glukuronidovány pomocí UGT2B4, 2B7 a 2B15; další jaterní a extrahepatální enzymy UGT také metabolizovaly R- i S-lorazepam *in vitro*.

Eliminace

Věk nemá klinicky významný vliv na kinetiku lorazepamu. V jedné studii byl u starších pacientů zaznamenán statisticky významný pokles celkové clearance, ale poločas eliminace nebyl významně ovlivněn.

Po jednorázovém intravenózním podání 2 mg a 4 mg lorazepamu malým skupinám zdravých osob (n=6 a n=7 osob, v tomto pořadí) bylo odhadnuto, že kumulativní vylučování glukuronidu lorazepamu močí je vyšší než 80 % dávky.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Novorozenci (od narození do 1 měsíce): Po jednorázové intravenózní dávce lorazepamu 0,05 mg/kg (n=4) nebo 0,1 mg/kg (n=6) byla průměrná celková clearance normalizována na tělesnou hmotnost o 80 % nižší ve srovnání s normálními dospělými, terminální poločas se zvýšil 3krát a distribuční objem u novorozenců s neonatální asfyxií se snížil o 40 % ve srovnání s normálními dospělými. Všichni novorozenci měli gestační věk ≥ 37 týdnů.

U dětí, dospívajících a dospělých (sledováno u 50 dětí ve věku 2,3-17,8 let) nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v clearance, normalizovaný na tělesnou hmotnost, související s věkem. Populační farmakokinetické analýzy u dětí (kromě novorozenců) také ukazují podobnou farmakokinetiku u dospělých.

Starší osoby

Po jednotlivých intravenózních dávkách 1,5 až 3 mg lorazepamu na injekci byla průměrná celková tělesná clearance lorazepamu u starších subjektů snížena přibližně o 20 % ve srovnání s mladšími dospělými.

Pohlaví

Pohlaví nemá žádný vliv na farmakokinetiku lorazepamu.

Renální insuficience

Ve farmakokinetických studiích s jednorázovou dávkou u pacientů s různým stupněm renální insuficience, od lehké až po úplné selhání, nebyly pozorovány žádné významné změny v absorpci, clearance nebo exkreci lorazepamu. Eliminace inaktivního glukuronidového metabolitu byla významně snížena. Ve studii, ve které byl lorazepam podáván subchronicky 2 pacientům s chronickou renální insuficiencí, bylo hlášeno snížení eliminace a současné prodloužení eliminačního poločasu lorazepamu. Hemodialýza neměla významný vliv na farmakokinetiku nemetabolizovaného lorazepam, ale způsobila významnou clearance inaktivního plazmatického glukuronidu.

Jaterní insuficience

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (hepatitida, cirhóza v důsledku nadměrné konzumace alkoholu) nebyla pozorována žádná změna clearance lorazepam.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neuplatňuje se.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

makrogol 400

benzylalkohol

propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené: 18 měsíců

Stabilita po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 1 hodiny při teplotě 2–8 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C–8 °C). Uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění/otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

TEMELOR je balen v ampulce z čirého skla třídy I (Ph. Eur.) o objemu 2 ml. Ampulky jsou umístěny v profilovaných PVC přířezech, které jsou uzavřeny ochrannou průhlednou PE fólií.

PVC přířezy jsou uloženy v papírové krabici spolu s příbalovou informací.

Balení 5 a 10 ampulek po 1 ml roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

TEMELOR je po ochlazení mírně viskózní.

Intramuskulární podání

Pro usnadnění intramuskulárního podání se doporučuje ředění stejným objemem kompatibilního roztoku, jako je roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro injekci, 5% roztok glukózy nebo voda pro injekci.

TEMELOR lze podávat i nezředěný, pokud je podáván hluboko do velkého svalu.

Intravenózní podání

V případě intravenózního podání má být TEMELOR vždy zředěn stejným objemem jednoho z následujících roztoků: roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro injekci, 5% roztok glukózy nebo voda pro injekci.

Rychlost podávání nemá překročit 2 mg/min. Parenterální přípravky se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice nebo nedošlo k zbarvení.

Pokyny pro ředění pro intravenózní podání

Do injekční stříkačky nasajte požadované množství přípravku TEMELOR a pak pomalu nasajte požadovaný objem ředidla. Lehce zatáhněte za píst, abyste vytvořili další směšovací prostor. Obsah neprodleně promíchejte opakovaným otáčením stříkačky, dokud nevznikne homogenní roztok. Vyhněte se prudkému třepání, protože by to způsobilo vzduchové bubliny.

TEMELOR nesmí být mísen s jinými přípravky ve stejné injekční stříkačce. Nepoužívejte, pokud se u roztoku objevila barva nebo sraženina (viz bod 4.2).

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Konstantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

70/124/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 7. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 1. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 6. 2026