

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20190171

Разрешение №

BG:MA/MP -

65049

02-04-2024

Одобрение №

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕМЕЛОР 4 mg/ml инжекционен разтвор  
TEMELOR 4 mg/ml solution for injection

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула съдържа 4 mg/ml лоразепам (lorazepam) (4 mg в ампула 1 ml).

Помощни вещества с известно действие: бензилов алкохол (benzyl alcohol), пропиленгликол (propylene glycol).

Всеки ml съдържа 21 mg бензилов алкохол (benzyl alcohol).

Всеки ml съдържа 840 mg пропиленгликол (propylene glycol).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Прозрачен, безцветен до почти безцветен хипертоничен разтвор без видими частици.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Темелор е показан при възрастни и юноши над 12-годишна възраст:

- Като премедикация преди хирургични процедури или преди диагностични процедури.
- Като симптоматично лечение на патологична тревожност и напрежение при пациенти, които по някаква причина не са в състояние да приемат перорални лекарства. Темелор е показан при възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст над 1 месец:
- За контрол на статус епилептикус.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### Премедикация

За максимална полза дозата трябва да бъде изчислена въз основа на телесното тегло (обичайната доза е 2-4 mg) и да бъде приложена както следва:

##### а) Интравенозно приложение:

За оптимален ефект трябва да бъдат използвани дози от 0,044 mg/kg до максимално 2 mg 15-20 минути преди процедурата.

Тази доза (приложена интравенозно) ще бъде подходяща за седирание на повечето възрастни пациенти и обичайно не трябва да бъде превишавана при пациенти на възраст над 50 години.

Могат да бъдат приложени и по-високи дози – до 0,05 mg/kg и максимално 4 mg.

Необходимото за дихателните пътища оборудване трябва да бъде непосредствено преди интравенозното приложение на Темелор.

##### б) Интрамускулно приложение:



Оптимален ефект се постига при приложение на 0,05 mg/kg до максимално 4 mg най-малко 2 часа преди планираната процедура. Дозата трябва да бъде индивидуализирана. При пациенти в старческа възраст или при немощни пациенти, или при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция, или с тежко дихателно или сърдечно-съдово заболяване се препоръчва понижаване на дозата.

В случай на локална анестезия и при диагностични процедури, които изискват участието на пациента, може да е подходящо съвместно приложение на аналгетик.

В случай на съвместно приложение на депресанти на централната нервна система, дозата трябва да бъде понижена.

Темелор не трябва да бъде смесван с други лекарства в една и съща спринцовка.

Симптоматично лечение на патологична тревожност и напрежение при пациенти, които по някаква причина не са в състояние да приемат перорални лекарства.

Препоръчителната начална доза е 2-4 mg интравенозно или 0,05 mg/kg интрамускулно (интравенозното приложение е за предпочитане).

Ако е необходимо, дозата може да бъде повторена след 2 часа. Веднага след като остриите симптоми са контролирани пациентът трябва да получи подходящо лечение на подлежащото състояние.

Ако е необходимо последващо лечение с бензодиазепини, може да се обмисли приложение на таблетки лоразепам.

#### Статус епилептикус

*Възрастни:* 4 mg интравенозно.

*Пациенти в старческа възраст:* Пациентите в старческа възраст може да реагират на по-ниски дози; следователно, половината от нормалната доза за възрастни може да е достатъчна.

*Педиатрична популация ( деца на възраст 1 месец и повече):* 0,1 mg/kg телесно тегло, приложени интравенозно. Максималната доза е 4 mg.

Скоростта на инфузия не трябва да надвишава 2 mg/min.

Ако гърчът продължи повече от 10-15 минути, трябва да се обмисли прилагането на друга доза. Могат да се прилагат максимум 2 дози.

#### *Педиатрична популация*

Приложението на Темелор при деца под 12-годишна възраст е противопоказано (вижте точка 4.3), освен за контрол на статус епилептикус (вижте точки 4.1, 4.3 и 4.4).

#### *Употреба при пациенти в старческа възраст и при немощни пациенти*

Клиничните проучвания са показали, че при пациенти над 50-годишна възраст се наблюдава по-дълбоко и продължително седирание, когато лоразепам се прилага интравенозно.

При обичайни обстоятелства начална доза от 2 mg трябва да бъде достатъчна, освен ако не се цели по-висока степен на седирание и/ или предоперативно повлияване на паметта. При пациенти в старческа възраст и немощни пациенти началната доза трябва да бъде понижена с приблизително 50%, а дозата трябва да бъде адаптирана до необходимата и поносима доза (вижте точка 4.4).

#### *Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност*

Темелор не се препоръчва при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. Темелор се прилага при пациенти с лека до умерена бъбречна или чернодробна недостатъчност, се препоръчва начална доза от 0,05 mg/kg (но не повече от 2 mg).



#### Начин на приложение

За интрамускулно и интравенозно приложение.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

#### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Темелор не трябва да бъде прилаган интра-артериално. Както и при останалите инжекционни бензодиазепини, интра-артериалната инжекция може да причини артериален спазъм, който причинява гангрена и може да е необходима ампутация.

Темелор е противопоказан също при пациенти с:

- синдром на сънна апнея;
- тежка дихателна недостатъчност;
- известна свръхчувствителност към бензодиазепини;
- миастения гравис;
- тежка чернодробна недостатъчност.

Темелор е противопоказан при деца под 12-годишна възраст, освен за контрол на статус епилептикус.

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Интравенозна употреба

За интравенозна употреба лоразепам трябва да бъде разреден със същото количество съвместим разредител (вижте точка 6.6).

Интравенозното приложение трябва да бъде извършено бавно и няколко пъти.

Трябва да се уверите, че инжекцията не се поставя интраартериално и няма периваскуларна екстравазация.

##### Алкохол

Толерантността към алкохол и други депресанти на ЦНС ще бъде понижена при прием на лоразепам, поради което пациентите трябва да бъдат посъветвани или да избягват Темелор, или да използват намалена доза.

Алкохолни напитки не трябва да се приемат за поне 24 до 48 часа след приложение на Темелор поради общия адитивен потискащ ефект на бензодиазепините върху централната нервна система.

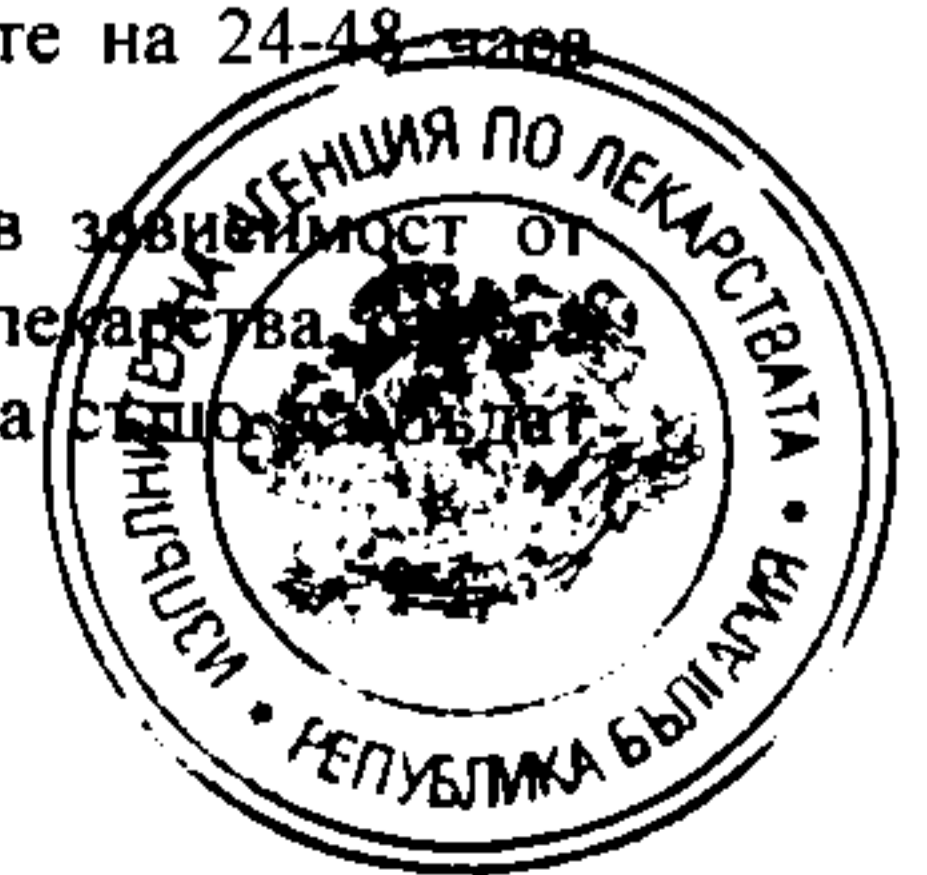
##### Понижаване на отзивчивостта/ ефективността

Препоръчва се пациентите на лечение с лоразепам да останат под наблюдение за 24 часа след приложение на последната доза.

Ако лоразепам се прилага за краткотрайни процедури в амбулаторната практика, пациентите трябва да бъдат придружени от отговорен възрастен при изписването.

Пациентите трябва да бъдат предупредени да не управляват превозни средства и да не извършват активности, които изискват повишено внимание в рамките на 24-48 часа след приложение.

Понижената ефективност може да продължи за по-дълъг период в зависимост от напреднатата възраст на пациента, съвместното приложение на други лекарства, както и от операцията или общото състояние на пациента. Пациентите трябва също така да бъдат



предупредени, че преждевременното ходене (в рамките на 8 часа след приложение) може да доведе до наранявания поради падания.

#### Ендоскопски процедури

Няма достатъчно данни да се обоснове приложението на лоразепам при ендоскопски процедури на амбулаторни пациенти.

Ако тези процедури се извършват при хоспитализирани пациенти, се изисква подходящо проследяване при възстановяването, а активността на фарингеалния рефлекс трябва да се намали чрез локална анестезия преди ендоскопската процедура.

#### Кома/ шок

Няма данни, които да обосноват употребата на лоразепам при кома или шок.

#### Съвместно приложение със скополамин

Съвместното приложение на скополамин не се препоръчва, защото комбинацията може да доведе до повишено ниво на седирание, халюцинации и нерационално поведение.

#### Риск при съвместно приложение с опиоиди

Съвместното приложение на лоразепам и опиоиди може да доведе до седирание, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове, съвместното предписване на седативни лекарства като бензодиазепини или сходни лекарства като лоразепам с опиоиди трябва да бъде запазено за пациенти, при които алтернативно лечение не е възможно. Ако се вземе решение за предписване на лоразепам съвместно с опиоиди, трябва да се прилага възможно най-ниската доза, а продължителността на лечение трябва да бъде възможно най-кратка (вижте също общи дозови препоръки в точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат проследявани отблизо за симптоми на респираторна депресия и седирание. Във връзка с това силно се препоръчва пациентите и хората, които се грижат за тях (когато е приложимо), да бъдат уведомени за възможността за такива симптоми (вижте точка 4.5).

#### Статус епилептикус

Необходимо е внимание, когато лоразепам се прилага на пациенти със статус епилептикус, особено при пациенти, които са получавали други депресанти на централната нервна система или пациенти, които са тежко болни.

Трябва да се обмисли възможността за респираторна депресия или частична обструкция на дихателните пътища. Трябва да е налично подходящо оборудване за реанимиране.

#### Психични и депресивни разстройства

Лоразепам не е предназначен за първично лечение на психични заболявания или депресивни разстройства и не трябва да се прилага като монотерапия при депресивни пациенти.

Бензодиазепините могат да имат дезинхибиращ ефект и да отключат суицидни тенденции при депресивни пациенти.

#### Дългосрочна употреба на лоразепам

Няма данни в подкрепа на дългосрочна употреба на лоразепам.

Някои пациенти са развили кръвна дискразия по време на лечение с бензодиазепини, при някои е наблюдавано повишение в стойностите на чернодробните ензими. Ако продължителното лечение се счита за клинично необходимо, се препоръчват редовни изследвания на кръвта и чернодробната функция.

Продължителното лечение с бензодиазепини трябва да се намалява постепенно.



### Пациенти в старческа възраст

Както при всяка премедикация е необходимо особено внимание, когато лоразепам се прилага при пациенти в старческа възраст или тежко болни пациенти и пациенти с ограничено задържане на белите дробове (ХОББ, синдром на сънна апнея), поради възможността за апнея и/или хипоксична сърдечна недостатъчност. Трябва да е налично подходящо оборудване за реанимационно вентилиране.

Лоразепам трябва да бъде използван с внимание при пациенти в старческа възраст поради риск от седиране и/или мускулно-скелетна слабост, която може да повиши риска от падане със сериозни последствия при тази популация. На пациентите в старческа възраст трябва да бъде прилагана намалена доза (вижте точка 4.2).

### Увредена бъбречна или чернодробна функция

Пациентите с увредена бъбречна или чернодробна функция трябва да бъдат проследявани отблизо, а дозата трябва да бъде внимателно адаптирана спрямо техните реакции. При тези пациенти може да са достатъчни по-ниски дози.

Същите предпазни мерки се отнасят и за пациенти в старческа възраст или немощни пациенти и пациенти с хронична дихателна недостатъчност.

### Бъбречна недостатъчност

Лоразепам не се препоръчва за употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако лоразепам се използва при пациенти с леко до умерено бъбречно или чернодробно заболяване, трябва да се използва най-ниската ефективна доза, тъй като продължителността на ефекта в тези случаи може да е удължена.

### Остра закритоъгълна глаукома

Необходимо е внимание при лечението на пациенти с остра закритоъгълна глаукома.

### Парадоксални реакции

Тревожността може да е симптом на редица други състояния. Трябва да бъде отчетено, че оплакването на пациента може да бъде свързано с подлежащо психично или психиатрично състояние, за което е налично по-специфично лечение.

По време на лечение с бензодиазепини понякога са съобщавани парадоксални реакции като безпокойство, възбуда, раздразнителност, агресивност, отчаяние, гняв, кошмари, халюцинации, психози и неподходящо поведение. Тези реакции са по-вероятни при деца и пациенти в старческа възраст. Ако те се появят, приложението на лекарството трябва да бъде преустановено.

### Хипотония

Въпреки че появата на хипотония е рядка, бензодиазепините трябва да се прилагат с внимание при пациенти, при които спад в кръвното налягане може да доведе до сърдечно-съдови или мозъчно-съдови усложнения. Това е от особена важност при пациенти в старческа възраст.

### Проксимално гастроинтестинално разстройство

При плъхове, лекувани с лоразепам за повече от една година при дози от 6 mg/kg дневно, е наблюдавана езофагеална дилатация. Дозата без ефект е била 1,25 mg/kg дневно (приблизително 6 пъти максималната терапевтична доза при хора, която е 10 mg дневно). Ефектът е бил обратим само при преустановяване на лечението в рамките на два месеца след първоначалното наблюдаване на отклонението. Клиничното значение на тези факти не е изяснено. Въпреки това, при дългосрочно приложение на лоразепам и при гериатрични пациенти е необходимо внимание и чест контрол на симптомите на проксимално гастроинтестинално нарушение. Употребата на лоразепам за продължителни периоди не се препоръчва.



#### Антероградна амнезия

Бензодиазепините могат да причинят антероградна амнезия. Обикновено тя се проявява няколко часа след прием. Поради това, за да се намали рискът, пациентите трябва да имат възможност да спят без прекъсване в рамките на 7-8 часа (вижте също точка 4.8).

#### Педиатрична популация

Употребата на лоразепам е противопоказана при деца под 12-годишна възраст, освен за контрол на статус епилептикус (вижте точки 4.1, 4.2 и 4.3).

След приложение на лоразепам, особено при новородени с много ниско тегло, при раждането са съобщавани епилептични гърчове и миоклонус.

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол и пропиленгликол (вижте по-долу в „Информация за помощните вещества“).

Деца могат да бъдат чувствителни към останалите съставки на този лекарствен продукт - бензилов алкохол и пропиленгликол. Бензиловият алкохол може да причини токсични или анафилактични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст (вижте точка 4.3).

#### Лекарствена злоупотреба и зависимост

Няма клинични данни по отношение на злоупотреба и зависимост. Въпреки това, въз основа на опита с перорални бензодиазепини, лекарите трябва да са наясно, че многократното приложение на лоразепам за продължителен период от време може да доведе до физическа и/или психическа зависимост.

Рискът се повишава с повишаване на дозата и продължителността на лечение, като е допълнително повишен при пациенти с анамнеза за алкохолизъм или злоупотреба с лекарства.

В случай на физическа зависимост, внезапното спиране на лечението може да се асоциира със симптоми на отнемане. Симптомите, съобщавани след внезапно преустановяване на лечението с бензодиазепини, включват: главоболие, болка в мускулите, тревожност, напрежение, депресия, безсъние, безпокойство, обърканост, раздразнителност, изпотяване и симптоми на възвръщане, при които симптомите, наложени лечение с бензодиазепини се възобновяват в засилена степен. Може да е трудно тези симптоми да бъдат различени от основните симптоми, за които е предписан продуктът.

В тежки случаи могат да се проявят следните симптоми: дереализация, деперсонализация, хиперакузия, тинитус, скованост и мравучкане по крайниците, чувствителност към светлина, шум или физически контакт, неволеви движения, повръщане, халюцинации и гърчове. Гърчове могат да се появят по-често при пациенти с прешестващо конвулсивно разстройство или при пациенти, които използват други лекарства, които понижават гърчовия праг като антидепресанти.

Симптомите на отнемане, и особено по-тежките от тях се появяват по-често при пациенти, лекувани с високи дози за продължителен период от време. Въпреки това, симптоми на отнемане са съобщавани след преустановяване на лечението с бензодиазепини в терапевтични дози, особено ако лечението е преустановено внезапно. Тъй като рискът от симптоми на отнемане/ рефункционален феномен е по-висок, ако лечението е преустановено внезапно, то трябва да бъде постепенно понижавано.

#### Информация за помощните вещества

##### Бензилов алкохол

Това лекарство съдържа 21 mg бензилов алкохол на всеки 1 ml от ~~веществения~~ разтвор (вижте точка 2).

Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.



Интравенозното приложение на бензилов алкохол е свързано със сериозни нежелани реакции и смърт при новородени („синдром на задушаване“). Въпреки че нормалните терапевтични дози от този продукт обикновено освобождават количества бензилов алкохол, значително по-ниски от дозите, докладвани във връзка със синдрома на задушаване, минималното количество бензилов алкохол, при което може да възникне токсичност, не е известно.

Преждевременно родените и новородените с ниско тегло са по-склонни да развият токсичност. Лекарствени форми, съдържащи бензилов алкохол, не трябва да се използват повече от 1 седмица при деца под 3-годишна възраст, освен ако не е необходимо.

Ако употребата на това лекарство е необходима, важно е да се вземе предвид комбинираното дневно метаболитно натоварване от бензилов алкохол от всички източници. Големи обеми трябва да бъдат използвани с внимание и само при необходимост, особено при бременни и кърмещи жени или при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, поради риск от кумулиране и токсичност (метаболитна ацидоза).

#### *Пропиленгликол*

Това лекарство съдържа 840 mg пропиленгликол на всеки 1 ml инжекционен разтвор (вижте точка 2).

Медицинско наблюдение, включително измерване на осмоларната и/или анионната празнина, е необходимо при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция, получаващи пропиленгликол в дози  $\geq 50$  mg/kg/ден. Съобщавани са различни нежелани реакции, приписвани на пропиленгликол, като бъбречна дисфункция (остра тубулна некроза), остра бъбречна недостатъчност и чернодробна дисфункция.

Продължителното приложение на продукти, съдържащи пропиленгликол, както и съвместното им прилагане с други субстрати на алкохол дехидрогеназа (напр. етанол), повишава риска от натрупване и интоксикация с пропиленгликол, особено при пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция.

Популацията, предразположена към натрупване на пропиленгликол и свързаните с него потенциални нежелани събития, включва пациенти с нарушена алкохолна и алдехид дехидрогеназна ензимна система, включително педиатрични пациенти на възраст под 5 години, бременни жени, пациенти с тежко бъбречно или чернодробно заболяване и такива, лекувани с дисулфирам или метронидазол.

Пропиленгликол в дози 1 mg/kg/ден може да предизвика сериозни нежелани реакции при новородени; дози  $\geq 50$  mg/kg/ден могат да предизвикат нежелани реакции при деца на възраст под 5 години, особено когато бебето или детето приема други лекарства, съдържащи пропиленгликол или алкохол.

Приложението на пропиленгликол в дози  $\geq 50$  mg/kg/ден при бременни или кърмещи жени трябва да се обмисля за всеки отделен случай (вижте точка 4.6).

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Бензодиазепините, включително лоразепам, предизвикват допълнителни CNS ефекти, когато се приемат съвместно с други агенти като алкохол, барбитурати, антипсихотици, седативи/ хипнотици, анксиолитици, антидепресанти, антиеметици, антиеметици, седативни антихистамини, антиконвулсанти и анестетици.



#### Алкохол

Не се препоръчва съвместната употреба с алкохол.

#### Халоперидол

Случаи на апнея, кома, брадикардия, сърдечен арест и смърт са съобщавани при съвместно приложение на лоразепам и халоперидол.

#### Скополамин

Съвместното приложение на скополамин е показало повишена честота на седиране, халюцинации и нерационално поведение.

#### Клозапин

Съвместното приложение на клозапин и лоразепам може да причини изявено седиране, повишено слюноотделяне и атаксия.

#### Валпроат

Валпроатът може да инхибира глюкоронирането на лоразепам (повишени серумни нива: повишен риск от сънливост).

#### Пробенецид

Пробенецид удължава полуживота на лоразепам и понижава клирънса поради инхибиране на глюкуронирането.

#### Опиоиди

Съвместната употреба на седативни лекарства като бензодиазепини или сходни лекарства като лоразепам с опиоиди повишава риска от седиране, респираторна депресия, кома и смърт, поради адитивните потискащи ЦНС ефекти. Дозата и продължителността на съвместното лечение трябва да бъдат ограничени (вижте точка 4.4).

Не са наблюдавани или съобщавани взаимодействия с лабораторни изследвания.

### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма достотъчно данни за употребата на лоразепам по време на бременност. Когато лоразепам е прилаган по време на бременността, вследствие на фармакологичната активност на лоразепам върху новороденото могат да се появят хипотермия, респираторна депресия и хипотония (синдром на отпуснатото новородено).

При продължителна употреба симптоми на отнемане могат да се появят при детето.

Експерименталните проучвания при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрио-феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

Темелор трябва да се прилага по време на бременност само ако е абсолютно необходимо за възможно най-кратък период, при възможно най-ниската доза.

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол и пропиленгликол (вижте точка 4.4 „Информация за помощните вещества“). Бензиловият алкохол може да преминава в плацентата. Не е доказано, че пропиленгликолят причинява репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни или хора, но пропиленгликолят може да достигне до плода. Приложението на пропиленгликол  $\geq 50$  mg/kg/ден при бременни жени трябва да се обмисля за всеки отделен случай.

#### Кърмене





Лоразепам преминава в кърмата в малки количества. По време на лечение с Темелор не се препоръчва кърмене.

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол и пропиленгликол (вижте точка 4.4 „Информация за помощните вещества“). Бензиловият алкохол, присъстващ в серума на майката, има вероятност да премине в кърмата и може да се приема перорално от кърменото дете. Не е доказано, че пропиленгликолът причинява репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни или хора, но пропиленгликолът преминава в кърмата и може да се приема през устата от кърмачета. Приложението на пропиленгликол при кърмачки в дози  $\geq 50$  mg/kg/ден трябва да се обмисля за всеки отделен случай.

#### Фертилитет

Няма данни за възможни ефекти на парентерално приложен лоразепам върху фертилитета при жени.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Както всички пациенти, които използват инхибитори на централната нервна система, пациентите, които използват лоразепам, трябва да бъдат предупредени, че не трябва да управляват опасни машини или да шофират превозни средства докато сънливостта и замаяността не отшумят.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не извършват дейности, които изискват внимание, в рамките на 24 до 48 часа след прием на лоразепам. Понижаването на ефективността може да продължи за по-дълги периоди в зависимост от напредналата възраст на пациента, съвместното приложение на други агенти, стреса от операцията или общото състояние на пациента.

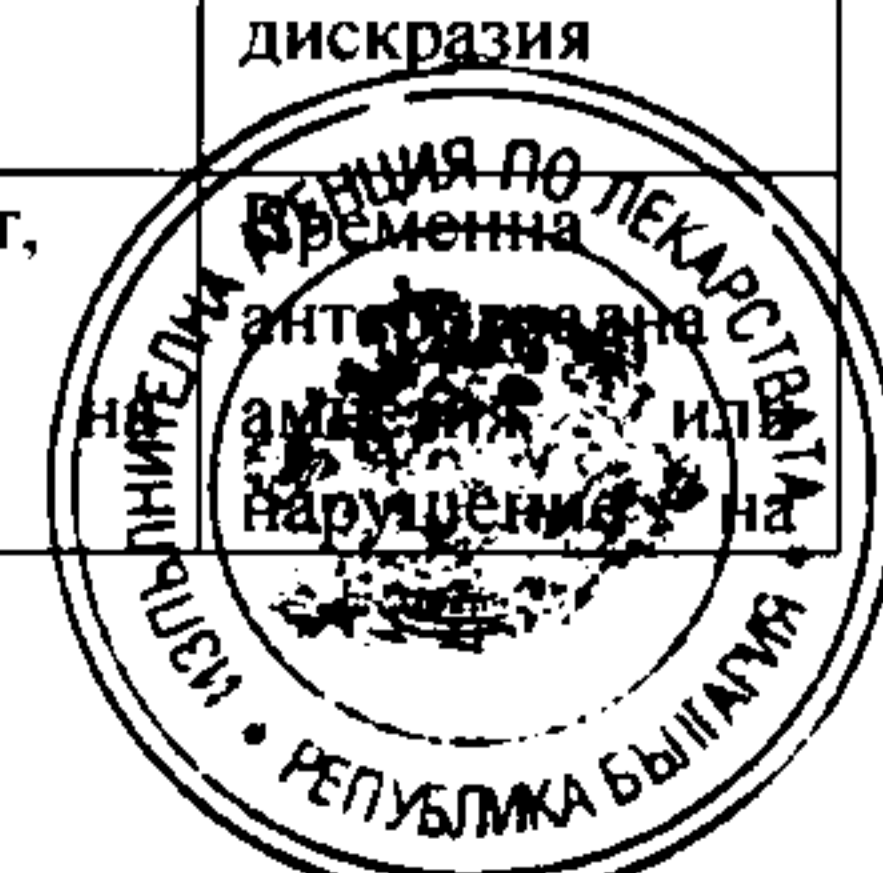
#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите реакции обичайно се наблюдават в началото на лечението. Най-общо те намаляват сериозността си или изчезват с продължаване на лечението или понижаване на дозата.

Съобщаваната честота зависи от дозата, начина на приложение и съвместно приеманите лекарства, които потискат централната нервна система.

Следните нежелани реакции са наблюдавани със следната честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни). В рамките на всяка от групите по честота нежеланите реакции са посочени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Система орган клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до < 1/10)	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до < 1/100)	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до < 1/1\ 000)
Нарушения на кръвта и лимфната система				Кръвна дискразия
Психични нарушения			Обърканост, депресия, загуба емоции,	



Система орган клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до < 1/10)	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до < 1/100)	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до < 1/1\ 000)
			нарушения на съня, промени в либитото	паметта, парадоксални реакции*
Нарушения на нервната система		Седиране, сънливост, замаяност, атаксия	Главоболие, понижено внимание	
Нарушения на очите			Зрителни нарушения, диплопия	
Съдови нарушения				Хипотония, хипертония
Гастроинтести- нални нарушение			Гадене, гастроинтести- нални симптоми	
Хепатобилиарни нарушения				Отклонения в изследванията на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Алергични кожни реакции	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан		Слабост в мускулите		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора			

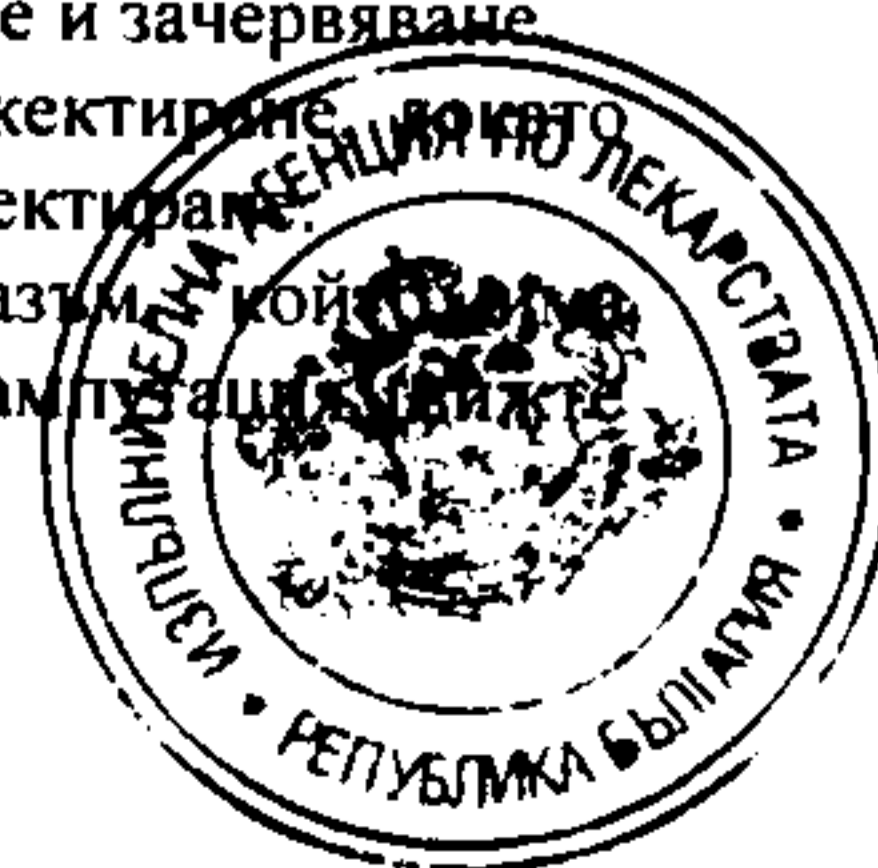
\*По време на лечение с бензодиазепини понякога са съобщавани парадоксални реакции като възбуда, нервност, раздразнителност, агресивност, отчаяние, пристъпи на гняв, кошмари, халюцинации, психози и неподходящо поведение. По-вероятно е тези реакции да се появят при деца и при пациенти в старческа възраст.

След интрамускулно приложение: съобщавани са болка, усещане за парене и зачервяване на мястото на инжектиране.

След интравенозно приложение: през 24-часовия период под наблюдение са наблюдавани локален флебит, болка непосредствено след инжектиране и зачервяване

1,6% от пациентите са съобщили за болка непосредствено след инжектиране, докато 0,5% от пациентите са съобщили болка в рамките на 24 часа след инжектиране.

Интраартериалната инжекция може да причини артериален спазъм, който може да доведе до гангрена, при която може да се наложи ампутация (вижте точка 4.3).



След многократно приложение в рамките на няколко седмици може да възникне определена загуба на ефективност по отношение на седативния и хипнотичния ефект на бензодиазепините.

След многократно приложение може да възникне толерантност към ефектите на бензодиазепините.

При употреба на бензодиазепини може да се прояви предшестваща депресия.

При пациенти с тежка седация може да се появи частична обструкция на дихателните пътища.

Интравенозното приложение на лоразепам, самостоятелно и в по-висока от препоръчаната доза или в препоръчаната доза съвместно с други агенти, приложени при анестезията, може да причини тежко седиране.

Поради това, необходимото оборудване за поддържане на свободни дихателни пътища и поддържащо дишането/ вентилирането трябва да бъде налично и трябва да бъде използвано при необходимост.

Антероградна амнезия може да се появи при употребата на терапевтични дози лоразепам, като рискът се повишава при повишаване на дозата. Амнестичните ефекти могат да бъдат съпроводени от неподходящо поведение (вижте също точка 4.4).

По време на приложението на лоразепам рядко са съобщавани полипропиленгликолова токсичност (като лактатна ацидоза, хиперосмолалитет, хипотония) и полиетилен гликолова токсичност (като остра тубулна некроза).

Други симптоми на полипропиленгликоловата токсичност са неотзивчивост, тахипнея, тахикардия, диафореза и токсичност от страна на централната нервна система, включително епилептични гърчове и интравентрикуларен кръвоизлив. Подобни симптоми може да се очакват при пациенти с бъбречна недостатъчност и при деца (вижте също точка 4.4).

#### Лекарствена злоупотреба и зависимост (вижте точка 4.4)

Употребата на лоразепам (също и в терапевтични дози) може да доведе до физическа зависимост. Симптомите, съобщавани след преустановяване на лечение с бензодиазепини, включват: главоболие, болка в мускулите, тревожност, напрежение, депресия, безсъние, неспокойност, обърканост, раздразнителност, изпотяване и симптоми на възвръщане, с повторна поява в засилена степен на симптомите, поради които е назначено лечението с бензодиазепини. Може да бъде трудно да се различат тези симптоми от първоначалните симптоми, заради които е назначен продуктът.

В тежки случаи могат да се проявят следните симптоми: дереализация, деперсонализация, хиперакузия, тинитус, скованост и мравучкане по крайниците, чувствителност към светлина, звук и физически контакт, неволеви движения, повръщане, халюцинации и гърчове.

Гърчовете могат да се проявят по-често при пациенти с анамнеза за гърчове или при пациенти, които използват други лекарства, които понижават гърчовия праг, като антидепресанти.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8,

1303 София,

Тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9. Предозиране**



### Симптоми и лечение на предозиране

Както при останалите бензодиазепини, предозирането няма да причини животозастрашаваща ситуация, освен в комбинация с други лекарства с инхибиторен ефект върху централната нервна система (включително алкохол).

При лечението на предозиране с което и да е лекарство трябва да се има предвид, че пациентът може да приема различни лекарства.

При интензивното лечение е необходимо особено внимание по отношение на дихателната и сърдечно-съдовата функции.

Предозирането с бензодиазепини обикновено води до различно по степен повлияване на централната нервна система, което варира от сънливост до кома. При леки случаи симптомите включват сънливост, обърканост и летаргия. В тежки случаи симптомите, които могат да се проявят са атаксия, хипотония, респираторна депресия, рядко кома (1-3 стадий) и много рядко смърт на пациента.

Флумазенил може да е подходящ антидот.

Този лекарствен продукт съдържа пропиленгликол. Съобщавани са различни нежелани реакции при високи дози (500 mg/kg/ден или повече) или продължителна употреба на пропиленгликол, като хиперосмоларитет, лактатна ацидоза; нарушена бъбречна функция (остра тубулна некроза), остра бъбречна недостатъчност; кардиотоксичност (аритмия, хипотония); нарушения на централната нервна система (депресия, кома, гърчове); респираторна депресия, диспнея; нарушена чернодробна функция; хемолитична реакция (интраваскуларна хемолиза) и хемоглобинурия; мултиорганна недостатъчност. Такава експозиция може да се постигне, ако дозата на продукта значително надвишава препоръчаната доза. Рискът от тези симптоми е по-висок при пациенти с бъбречна недостатъчност и при деца (вижте точка 4.4).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: бензодиазепинови деривати, АТС код: N05BA06.

Лоразепам е бензодиазепин. Той има анксиолитични, седативни, хипнотични, антиконвулсивни и отпускащи мускулите свойства. Точният механизъм на действие на бензодиазепините все още не е напълно изяснен. Изглежда, че те проявяват активността си посредством различни механизми. Бензодиазепините вероятно проявяват своите ефекти чрез свързване със специфичните рецептори на различни места в централната нервна система. Като действат по този начин, те повишават синаптичното или пресинаптичното инхибиране, постигнато с гама-аминомаслена киселина, или директно повлияват механизмите, отговорни за задействане на потенциала за действие.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Лоразепам се абсорбира бързо след интрамускулно приложение. Пикови плазмени концентрации се достигат приблизително 60 до 90 минути след интрамускулно приложение. Средният елиминационен полуживот на неконюгиран лоразепам в плазмата при хора е приблизително 12 до 16 часа след интрамускулно или интравенозно приложение. Въз основа на елиминационния полуживот, стабилни концентрации се достигат в рамките на 3 до 5 дни.

#### Разпределение

Средният обем на разпределение след интравенозно приложение е приблизително 1 l/kg. Несвързаният лоразепам преминава безпрепятствено кръвно-мозъчната бариера чрез пасивна дифузия. При концентрация от 160 ng/ml лоразепам се свързва с човешките плазмени протеини приблизително 92%.



### Биотрансформация

Лоразепам се метаболизира до фармакологично неактивен глюкуронид чрез прост процес в една стъпка. Съществува минимален риск от натрупване след многократни дози, като по този начин се осигурява широк профил на безопасност. Общият клирънс на лоразепам след интравенозна доза е приблизително 1,0-1,2 ml/min/kg.

Лоразепам няма основни активни метаболити.

Въз основа на *in vitro* проучвания, множество UGT ензими допринасят за чернодробното глюкурониране на R- и S-лоразепам. Както R-, така и S-лоразепамът се глюкуронират от UGT2B4, 2B7 и 2B15; други чернодробни и екстрахепатални UGT ензими също метаболизират R- и S-лоразепам *in vitro*.

### Елиминиране

Възрастта не оказва съществено влияние върху кинетиката на лоразепам. При едно проучване при пациенти в старческа възраст е съобщено значимо понижение на общия клирънс, но елиминационният полуживот не е съществено повлиян.

След еднократна интравенозна доза от 2 mg и 4 mg лоразепам, приложена на малки групи здрави индивиди (съответно n=6 и n=7 субекта), кумулативната екскреция на глюкурониран лоразепам в урината се оценява на повече от 80% от дозата.

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

*Новородени (от раждането до 1-месечна възраст):* След единична интравенозна доза лоразепам от 0,05 mg/kg (n=4) или 0,1 mg/kg (n=6), средният общ клирънс се нормализира спрямо телесното тегло с 80% намаление спрямо здрави възрастни. терминалният полуживот се увеличава 3 пъти, а обемът на разпределение при новородени с неонатална асфиксия намалява с 40% спрямо здрави възрастни. Всички новородени са на гестационна възраст  $\geq 37$  седмици. Няма значима свързана с възрастта разлика в нормализирания клирънс спрямо телесното тегло при деца, юноши и възрастни, наблюдавана при 50 деца на възраст 2,3-17,8 години. Популационните фармакокинетични анализи при деца (с изключение на новородени) също показват подобна фармакокинетика при възрастни.

#### *Пациенти в старческа възраст*

След единични интравенозни дози лоразепам от 1,5 mg до 3 mg на инжекция, средният общ телесен клирънс на лоразепам е намален с приблизително 20% при пациенти в старческа възраст, в сравнение с по-млади възрастни.

#### *Пол*

Полът не оказва влияние върху фармакокинетиката на лоразепам.

#### *Бъбречна недостатъчност*

При фармакокинетични проучвания с еднократна доза при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност, която варира от лека до пълна недостатъчност, не са наблюдавани съществени промени в абсорбцията, клирънса или екскрецията на лоразепам. Елиминирането на неактивния глюкурониден метаболит е понижено в значителна степен. При проучване, в което лоразепам е прилаган подхромозно при 2 пациента с хронична бъбречна недостатъчност са съобщени понижено елиминиране и съпътстващо удължаване на елиминационния полуживот на лоразепам. Хемодиализата няма значим ефект върху фармакокинетиката на неметаболизирания лоразепам, но води до значим клирънс на неактивния плазмен глюкуронид.

#### *Чернодробна недостатъчност*



При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (хепатит, цироза, поради прекомерна консумация на алкохол) не са наблюдавани промени в клирънса на лоразепам.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Неприложимо.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Макрогол 400  
Бензилов алкохол  
Пропиленгликол

### 6.2. Несъвместимости

Поради липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### 6.3. Срок на годност

Срок на годност преди отваряне: 18 месеца.

#### Стабилност след разреждане

Демонстрирани са химична и физична стабилност в продължение на 1 час при 2-8°C. От микробиологична гледна точка, освен ако отварянето/разреждането не отчита риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да бъде използван незабавно. Ако не е използван незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на ползвателя.

### 6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2-8°C). Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне/първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### 6.5. Вид и съдържание на опаковката

Темелор е опакован в прозрачни ампули от стъкло Тип I (Ph.Eur) с обем на вместимост 2 ml. Ампулите са поставени в блистери от поливинилхлорид, които са запечатани със защитно прозрачно PE фолио.

Блистерите от поливинилхлорид са поставени в картонена кутия заедно с листовка.

Картонена кутия с 5 или 10 ампули, съдържащи 1 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Темелор е леко вискозен, когато е охладен.

#### Интрамускулно приложение:

С цел да се улесни интрамускулното приложение, се препоръчва разреждане с подходящ обем съвместим разтвор, като инжекционен разтвор на натриев хлорид 0.9% (9 mg/ml) или 5% глюкоза или вода за инжекции.



Темелор може да бъде приложен и без разреждане, ако се прилага дълбоко в голям мускул.

Интравенозно приложение:

В случай на интравенозно приложение Темелор трябва винаги да бъде разреждан в равен обем с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%), 5% глюкоза или вода за инъекции.

Скоростта на инжектиране на трябва да надвишава 2 mg/min. Парентералните лекарства трябва да бъдат проверявани визуално за наличие на частици или обезцветяване преди приложение.

*Указания за разреждане за интравенозно приложение*

Изтеглете необходимото количество Темелор в спринцовката, след което внимателно изтеглете необходимия обем разреждател. Изтеглете леко буталото, за да освободите допълнително място за смесването. Разтворете съдържанието незабавно като обръщате бързо спринцовката докато не се получи хомогенна смес. Не разклащайте енергично, защото това ще доведе до задържане на въздух.

Темелор не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в една спринцовка. Не използвайте разтвора, ако се е оцветил или се наблюдават преципитати (вижте точка 4.2).

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Кипър

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. №: 20190171

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 10 юли 2019 г.

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

12/2023

