

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA



Losepan, 4 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: lorazepam

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 4 mg lorazepama.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: propilenglikol, benzilalkohol.

Jedan mililitar sadrži benzilalkohol 21 mg.

Jedan mililitar sadrži propilenglikol 840 mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju

Bistar, bezbojan do gotovo bezbojan rastvor, praktično bez vidljivih čestica

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Losepan je indikovano kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina:

- Kao premedikacija pre dijagnostičkih procedura kao i pre hirurških zahvata.
- Za simptomatsku kratkotrajnu terapiju patološke anksioznosti i napetosti kod pacijenata koji iz nekog razloga ne mogu uzimati lekove oralnim putem.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

##### Premedikacija

Za najveći blagotvorni efekat, dozu treba izračunati na osnovu telesne mase (uobičajena doza je 2-4 mg) i primeniti je na sledeći način:

##### *a) i.v. primena:*

Da bi se postigao optimalan efekat, treba primeniti dozu od 0,044 mg/kg do najviše 2 mg, 15-20 minuta pre postupka.

Ova doza (primenjena i.v.) je prilagođena za sedaciju većine odraslih pacijenata i ne sme biti veća kod pacijenata starijih od 50 godina. Mogu se primeniti veće doze, do 0,05 mg/kg sa najvećom dozom od 4 mg.

Potrebna oprema za održavanje prohodnosti disajnih puteva mora biti dostupna neposredno pre intravenske primene leka Losepan.

##### *b) i.m. primena:*

Optimalni efekat postiže se primenom 0,05 mg/kg do najviše 4 mg, najmanje 2 sata pre predviđenog postupka. Doza se individualno prilagođava. Kod starijih ili slabih pacijenata ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre ili sa teškim respiratornim ili kardiovaskularnim oboljenjima preporučuje se smanjenje doze.

U slučaju lokalne anestezije i u dijagnostičkim postupcima koji zahtevaju saradnju pacijenta tokom izvođenja procedure, može biti prikladna istovremena primena analgetika.

Dozu treba smanjiti u slučaju istovremene primene depresora CNS-a.

Lek Losepan se ne sme mešati sa drugim lekovima u istom špricu.

Simptomatsko lečenje patološke anksioznosti i napetosti kod pacijenata koji iz nekog razloga ne mogu uzimati lekove oralnim putem.

Preporučena početna doza je 2-4 mg i.v. ili 0,05 mg/kg i.m. (poželjna je intravenska primena). Ako je potrebno, doza se može ponoviti nakon 2 sata. Kada se akutni simptomi stave pod kontrolu, pacijent mora dobiti odgovarajuću terapiju za lečenje osnovne bolesti.

Ako je potrebno dalje lečenje benzodiazepinima može se razmotriti primena lorazepama u obliku tableta.

#### *Pedijatrijska populacija*

Primena leka Losepan je kontraindikovana kod dece mlađe od 12 godina (videti odeljak 4.3).

#### *Primena kod starijih i pacijenta slabijeg opšteg zdravstvenog stanja*

Kod starijih i pacijenta slabijeg opšteg zdravstvenog stanja početnu dozu smanjiti za otprilike 50% i prilagoditi dozu prema potrebi i podnošljivosti (videti odeljak 4.4).

Kliničke studije su pokazale da pacijenti stariji od 50 godina imaju dublju i produženu sedaciju kada se lorazepam primenjuje intravenski.

#### *Pacijenti sa bubrežnom ili hepatičnom insuficijencijom*

Lek Losepan se ne preporučuje za primenu kod pacijenata sa teškom hepatičnom insuficijencijom. Kada se lek Losepan koristi kod pacijenata sa blagom do umerenom hepatičnom ili bubrežnom insuficijencijom, preporučuje se početna doza od 0,05 mg/kg (ali ne više od 2 mg).

#### Način primene

Za uputstvo o razblaživanju leka pre primene leka videti odeljak 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu, ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lek Losepan se ne sme primenjivati intraarterijski. Kao i kod drugih lekova iz grupe benzodiazepina koji se primenjuju putem injekcije, intraarterijska primena može izazvati arterijski spazam koji prouzrokuje pojavu gangrene i može dovesti do amputacije.

Lek Losepan je takođe kontraindikovan kod pacijenata sa:

- sindromom apneje u snu;
- teškom respiratornom insuficijencijom;
- poznatom preosetljivošću na benzodiazepine;
- miastenijom gravis;
- teškim oštećenjem funkcije jetre.

Lek Losepan je kontraindikovan kod dece mlađe od 12 godina

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Intravenska primena

Za intravensku primenu, lorazepam treba razblažiti s jednakom količinom kompatibilnog rastvarača (videti odeljak 6.6). Intravensku primenu treba sprovoditi polako i sa ponavljanim aspiracijama. Potrebno je osigurati da se injekcija ne da intraarterijski i da ne dođe do perivaskularne ekstravazacije.

#### Alkohol

Tolerancija na alkohol i druge depresive centralnog nervnog sistema je smanjena pri primeni lorazepama, zato pacijente treba savetovati da izbegavaju ove proizvode ili da ih koriste u manjoj meri. Alkoholna pića se ne smeju konzumirati najmanje 24 do 48 sati nakon primene leka Losepan, zbog aditivnog depresivnog dejstva benzodiazepina na centralni nervni sistem.

#### Smanjenje odgovora/performansi

Preporučuje se da pacijenti lečeni lorazepamom ostanu na posmatranju 24 sata nakon primene poslednje doze. Ako se lorazepam koristi za kratkotrajne procedure ambulantno, pacijent mora biti u pratnji odgovorne odrasle osobe u trenutku otpuštanja iz zdravstvene ustanove. Pacijente treba upozoriti da ne upravljaju vozilima ili preduzimaju aktivnosti koje zahtevaju dodatnu pažnju 24-48 sati nakon primene. Smanjenje performansi može trajati duže vreme zbog starosti pacijenta, istovremene primene drugih lekova, stresa zbog hirurške intervencije ili opšteg zdravstvenog stanja pacijenta. Pacijente takođe treba upozoriti da prerano ustajanje (unutar 8 sati nakon primene lorazepama) može dovesti do povrede usled pada.

#### Endoskopske procedure

Nema dovoljno podataka koji bi opravdali primenu lorazepama u endoskopskim procedurama kod ambulantnih pacijenata. Ako se ove procedure sprovode kod hospitalizovanih pacijenata, neophodna je odgovarajuća opservacija u sobi za oporavak, a refleksna aktivnost farinksa mora se smanjiti lokalnom anestezijom pre endoskopskog postupka.

#### Koma/šok

Nema podataka koji bi mogli opravdati primenu lorazepama u stanju kome ili šoka.

#### Istovremena primena sa skopolaminom

Istovremena primena sa skopolaminom se ne preporučuje, jer ova kombinacija može dovesti do povećanja učestalosti sedacije, halucinacija i iracionalnog ponašanja.

#### Status epilepticus

Potreban je oprez pri primeni lorazepama kod pacijenata sa statusom epilepticus-om, posebno kod pacijenata koji su primili druge depresive centralnog nervnog sistema ili su teško bolesni.

Treba razmotriti mogućnost depresije disanja ili parcijalne opstrukcije respiratornog trakta. Na raspolaganju mora biti odgovarajuća oprema za reanimaciju.

#### Psihotični ili depresivni poremećaji

Lorazepam nije namenjen za primarno lečenje psihotičnih ili depresivnih poremećaja i ne sme se koristiti kao monoterapija kod depresivnih pacijenata.

Benzodiazepini mogu imati dezinhbirajuće dejstvo i mogu potencirati suicidalne sklonosti kod depresivnih pacijenata.

#### Dugotrajna primena lorazepama

Nema podataka koji bi podržali dugotrajnu primenu lorazepama.

Kod pojedinih pacijenata se tokom lečenja benzodiazepinima javila krvna diskrazija, dok je kod nekih uočeno povećanje vrednosti enzima jetre.

Ako se smatra da je produženo lečenje klinički neophodno, preporučuju se redovno praćenje funkcionalnih testova jetre putem laboratorijske analize krvi.

Nakon produženog lečenja, doza benzodiazepina se mora smanjivati postepeno.

#### Stariji pacijenti

Kao i kod bilo kakve premedikacije, poseban oprez je potreban kod primene lorazepama kod starijih ili teško bolesnih i pacijenata s ograničenim plućnim kapacitetom (HOBP, sindrom apneje u snu), zbog mogućnosti apneje i/ili hipoksičnog srčanog zastoja. Oprema za reanimaciju za pomoć pri ventilaciji mora biti lako dostupna.

Lorazepam treba primenjivati oprezno kod starijih osoba zbog rizika od sedacije i/ili mišićno-koštane slabosti koja može povećati rizik od pada, što u ovoj populaciji može imati ozbiljne posledice. Starijim pacijentima se mora primeniti manja doza (videti odeljak 4.2).

#### Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre potrebno je pažljivo pratiti i doza se mora pažljivo prilagoditi odgovoru pacijenta. Kod ovih pacijenata za postizanje efekta sedacije mogu biti potrebne manje doze.

Iste mere opreza važe za starije ili slabije pacijente i pacijente sa hroničnom respiratornom insuficijencijom.

#### Bubrežna insuficijencija

Lorazepam se ne preporučuje za primenu kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Ako se lorazepam primenjuje kod pacijenata s blagom do umerenom bolešću jetre ili bubrega, mora se koristiti najmanja efikasna doza, jer kod ovih pacijenata može doći do produženog delovanja leka.

#### Akutni glaukom zatvorenog ugla

Potrebna je oprez pri primeni ove terapije kod pacijenata sa akutnim glaukomom zatvorenog ugla.

#### Paradoksalne reakcije

Anksioznost može biti simptom različitih drugih stanja. Treba imati u vidu da tegobe pacijenta mogu biti povezane sa osnovnim fizičkim ili psihičkim stanjem za koje je potrebno specifično lečenje.

Tokom primene terapije benzodiazepinima, povremeno su se javljale paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, deluzije (sumanute ideje), napadi besa, noćne more, halucinacije, psihoze i neprikladno ponašanje. Takve reakcije se češće javljaju kod dece i starijih osoba. Ako se to dogodi, treba prekinuti primenu leka.

#### Hipotenzija

Iako se hipotenzija javlja retko, benzodiazepine treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata kod kojih pad krvnog pritiska može dovesti do kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih komplikacija. To je posebno važno kod starijih pacijenata.

#### Proksimalni gastrointestinalni poremećaj

Kod pacova koji su bili na terapiji lorazepamom duže od jedne godine u dozi od 6 mg/kg/dnevno, zapažena je dilatacija jednjaka. Doza bez efekta bila je 1,25 mg/kg/dnevno (približno 6 puta veća od najveće terapijske doze kod ljudi, što je 10 mg/dnevno). Efekat je bio reverzibilan samo ako je terapija prekinuta unutar dva meseca nakon što je ovaj fenomen prvi put uočen. Klinički značaj ovoga nije jasan. Međutim, kod dugotrajne primene lorazepama kod gerijatrijskih pacijenata potreban je oprez i potrebna je česta kontrola simptoma proksimalnog gastrointestinalnog poremećaja. Ne preporučuje se primena lorazepama tokom dužeg vremenskog perioda.

#### Anterogradna amnezija

Primena benzodiazepina može izazvati anterogradnu amneziju. To se obično događa nekoliko sati nakon primene. Da bi se smanjio rizik, važno je da pacijenti imaju 7-8 sati neprekidnog sna (videti takođe odeljak 4.8).

#### Rizik pri istovremenoj primeni opioida

Istovremena primena benzodiazepina i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovog rizika, istovremena primena sedativa kao što su benzodiazepini (uključujući i lorazepam) i slični lekovi, sa opioidima se preporučuje samo kod pacijenata kod kojih nema drugih terapijskih mogućnosti. Ukoliko se donese odluka da se lorazepam primeni injekcijom zajedno sa opioidima, neophodno je primeniti najmanju efikasnu dozu u najkraćem mogućem vremenskom periodu (videti opšte preporuke za doziranje u odeljku 4.2).

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Preporučljivo je upozoriti pacijente i ljude iz njihovog neposrednog okruženja kako bi bili svesni tih simptoma (videti odeljak 4.5).

#### Pedijatrijska populacija

Primena lorazepama kontraindikovana je kod dece mlađe od 12 godina (videti odeljak 4.3).

Nakon primene lorazepama, posebno kod novorođenčadi sa izuzetno malom porođajnom telesnom masom, zabeleženi su epileptični napadi i mioklonus.

Deca mogu biti osetljiva na pomoćne supstance leka Losepan: benzil alkohol i propilenglikol. Benzil alkohol može izazvati toksične ili anafilaktoidne reakcije kod novorođenčadi i dece do 3 godine starosti (videti odeljak 4.3).

#### Zloupotreba leka i zavisnost

Ne postoje klinički podaci o zloupotrebi ili zavisnosti. Međutim, na osnovu iskustva sa oralnom upotrebom benzodiazepina, lekari moraju biti svesni da učestala primena lorazepama tokom dužeg vremenskog perioda može dovesti do fizičke i/ili psihičke zavisnosti.

Rizik od zavisnosti se povećava s većim dozama i dugotrajnom primenom, a dodatno je povećan kod pacijenata sa alkoholizmom ili zloupotrebom droga u anamnezi.

U slučaju fizičke zavisnosti, nagli prekid lečenja može izazvati simptome obustave. Simptomi koji se javljaju nakon prestanka oralno uzetog benzodiazepina uključuju glavobolju, bolove u mišićima, anksioznost, napetost, depresiju, nesanicu, nemir, stanje konfuzije, razdražljivost, pojačano znojenje i povratne („rebound“) simptome (ponovna pojava simptoma koji su zahtevali primenu benzodiazepina, i to u pojačanom obliku). Može biti teško razlikovati te simptome od početnih simptoma zbog kojih je lek propisan.

U teškim slučajevima mogu se javiti sledeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, tinitus, utrnulost i žmrci u ekstremitetima, osetljivost na svetlo, buku i fizički kontakt, nevoljni pokreti, povraćanje, halucinacije i konvulzije. Konvulzije se mogu češće javiti kod pacijenata koji već boluju od epilepsije ili kod pacijenata koji koriste druge lekove koji smanjuju prag za nastanak konvulzije, kao što su antidepresivi.

Simptomi obustave, a posebno oni ozbiljniji, javljaju se češće kod pacijenata koji se leče velikim dozama tokom dugog vremenskog perioda. Međutim, simptomi obustave su takođe prijavljeni nakon prekida primene benzodiazepina u terapijskim dozama, posebno ako se lečenje naglo prekine. Budući da je rizik od simptoma obustave/„rebound“ fenomena veći ako se lečenje naglo prekine, lek se mora postepeno obustavljati.

#### Benzilalkohol

Ovaj lek sadrži 21 mg benzilalkohola u jednom mL rastvora za injekciju.

Benzilalkohol može izazvati alergijske reakcije.

Veće količine treba primenjivati sa oprezom i samo ako je neophodno, posebno kod trudnica ili dojilja ili kod osoba sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

#### Propilenglikol

Ovaj lek sadrži 840 mg propilenglikola u jednom mL rastvora za injekciju.

Veoma retko su prijavljeni slučajevi toksičnosti propilenglikola (npr. laktična acidoza, hiperosmolalnost, hipotenzija) prilikom parenteralne primene lorazepama. Ovi simptomi su češći kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega i kod dece (videti odeljke *Pedijatrijska populacija i Neželjena dejstva*).

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Ne preporučuje se istovremena primena sa alkoholom.

Benzodiazepini, uključujući lorazepam, imaju aditivno depresorno dejstvo na CNS kada se primenjuju istovremeno sa drugim inhibitorima centralnog nervnog sistema kao što su alkohol, barbiturati, antipsihotici, sedativi/hipnotici, anksiolitici, antidepresivi, narkotički analgetici, sedativni antihistaminici, antikonvulzivi i anestetici.

#### Opioidi

Istovremena primena sedativa kao što su benzodiazepini (uključujući lorazepam) sa opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, stanja kome i smrti zbog aditivnog depresornog efekta na CNS. Dozu i dužinu istovremene primene treba ograničiti (videti odeljak 4.4).

### Haloperidol

Prijavljeni su slučajevi apneje, stanja kome, bradikardije, zastoja srca i smrtnog ishoda pri istovremenoj primeni lorazepama i haloperidola.

### Skopolamin

Povećana učestalost sedacije, halucinacija i iracionalnog ponašanja primećena je kod istovremene primene skopolamina i lorazepama.

### Klozapin

Istovremena primena klozapina i lorazepama može izazvati izraženu sedaciju, pojačanu salivaciju i ataksiju.

Nisu zabeležene ni prijavljene interakcije sa laboratorijskim pretragama.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primeni lorazepama tokom trudnoće. Kada se lorazepam primenjuje tokom trudnoće, kod novorođenčeta se mogu javiti hipotonija, respiratorna depresija i hipotermija (*'floppy infant'* sindrom) kao posledica farmakološkog dejstva lorazepama.

U slučaju duže primene tokom trudnoće, kod deteta se mogu javiti simptomi obustave.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj.

Lek Losepan se sme koristiti tokom trudnoće samo ako je to neophodno, u što kraćem vremenskom periodu i u najmanjoj mogućoj dozi.

### Dojenje

Lorazepam se u malim količinama izlučuje u majčino mleko. Tokom primene leka Losepan dojenje se ne preporučuje.

### Plodnost

Nema podataka o mogućim efektima parenteralno primenjenog lorazepama na plodnost kod žena.

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Kao i ostale pacijente koji uzimaju inhibitore centralnog nervnog sistema, pacijente koji uzimaju lorazepam treba upozoriti da ne smeju upravljati vozilima i rukovati mašinama dok su pospani ili ošamućeni.

Pacijente treba savetovati da ne upravljaju vozilima ili preduzimaju aktivnosti koje zahtevaju dodatnu pažnju tokom 24 do 48 sati nakon primene lorazepama. Smanjenje performansi može trajati duže kod starijih pacijenata, istovremene primene drugih lekova, stresa zbog hirurške intervencije ili opšteg zdravstvenog stanja pacijenta.

## **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjene reakcije su najčešće primećene na početku terapije. Obično postaju blaže ili se povlače sa nastavkom terapije ili smanjenjem doze.

Prijavljene neželjene reakcije zavise od doze, načina primene i istovremene primene drugih lekova koji inhibiraju centralni nervni sistem.

Sledeće neželjene reakcije su zabeležene sa sledećom učestalošću: Veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

<i>Klasa sistema</i>	<i>Veoma često</i>	<i>Često</i>	<i>Povremeno</i>	<i>Retko</i>
----------------------	--------------------	--------------	------------------	--------------

<i>organa</i>	$(\geq 1/10)$	$(\geq 1/100 \text{ i } < 1/10)$	$(\geq 1/1\ 000 \text{ i } < 1/100)$	$(\geq 1/10\ 000 \text{ i } < 1/1\ 000)$
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>				Krvne diskrazije
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			Konfuzija, depresija, emocionalna ravnodušnost, poremećaji spavanja, promene libida	Prolazna anterogradna amnezija ili poremećaj pamćenja, paradoksalne reakcije*
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Sedacija, pospanost, vrtoglavica, ataksija	Glavobolja, smanjena pažnja	
<i>Poremećaji oka</i>			Poremećaji vida, diplopija	
<i>Vaskularni poremećaji</i>				Hipotenzija, hipertenzija
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>			Mučnina, gastrointestinalni simptomi	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>				Poremećene vrednosti testova funkcije jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			Alergijske reakcije na koži	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Slabost mišića		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Umor			

\*Tokom primene benzodiazepina, povremeno su prijavljene paradoksalne reakcije kao što su agitacija, nervoza, razdražljivost, agresivnost, sumanute ideje, napadi besa, noćne more, halucinacije, psihoze i neprimereno ponašanje. Ove reakcije se češće javljaju kod dece i starijih osoba.

Nakon intramuskularne primene: zabeleženi su bol, osećaj pečenja i crvenilo na mestu primene.

Nakon intravenske primene: primećen je lokalni flebitis, bol odmah nakon primene injekcije i crvenilo tokom 24-satnog perioda posmatranja.

Kod 1,6% pacijenata prijavljen je bol odmah nakon injekcije, dok je 0,5% pacijenata prijavilo bol 24 sata nakon primene injekcije.

Intraarterijska primena injekcija može dovesti do arterijskog spazma, usled čega može nastati gangrena zbog koje je potrebna amputacija zahvaćenog dela (videti odeljak 4.3).

Određeni gubitak sedativnog i hipnotičkog dejstva benzodiazepina može se javiti nakon ponavljane primene ovog leka tokom nekoliko nedelja. Nakon ponavljane primene, može se pojaviti tolerancija na dejstvo benzodiazepina.

Tokom primene benzodiazepina može se ispoljiti prethodno postojeća depresija.

Kod pacijenata sa teškom sedacijom može doći do delimične opstrukcije respiratornog sistema.

Intravenska primena lorazepama, samostalno i u većoj dozi od preporučene ili u preporučenoj dozi istovremeno sa drugim lekovima koji se koriste tokom anestezije, može izazvati izraženu sedaciju. Zbog toga treba imati dostupnu opremu za održavanje respiratornih puteva prohodnim za potporu disanju/ventilaciji, i koristiti je prema potrebi.

Anterogradna amnezija se može javiti tokom primene terapijskih doza lorazepama, pri čemu se rizik povećava kod primene većih doza. Amnezija može biti praćena neprimerenim ponašanjem (videti takođe odeljak 4.4).

Tokom primene lorazepama, retko je prijavljena toksičnost propilenglikola (npr. laktatna acidoza, hiperosmolalnost, hipotenzija). Ostali simptomi toksičnosti propilenglikola su nereagovanje, tahipneja, tahikardija, dijaforeza i toksičnost centralnog nervnog sistema, uključujući epileptične napade i intraventrikularno krvarenje. Takvi simptomi se mogu očekivati kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega i kod dece (videti takođe odeljak 4.4).

*Zloupotreba leka i zavisnost* (videti odeljak 4.4)

Primena lorazepama (takođe u terapijskim dozama) može dovesti do fizičke zavisnosti. Simptomi koji su zabeleženi nakon prekida terapije benzodiazepinima uključuju: glavobolju, bolove u mišićima, anksioznost, napetost, depresiju, nesanicu, nemir, konfuziju, razdražljivost, znojenje i *rebound* simptome (ponovna pojava simptoma koji su zahtevali primenu benzodiazepina, i to u pojačanom obliku). Može biti teško razlikovati ove simptome od izvornih simptoma za koje je lek indikovao.

U teškim slučajevima, mogu se javiti sledeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, tinitus, utrnulost i peckanje u ekstremitetima, osetljivost na svetlo, zvučni i fizički kontakt, nevoljni pokreti, povraćanje, halucinacije i konvulzije. Konvulzije/napadi mogu biti češći kod pacijenata sa konvulzijama u anamnezi ili pacijenata koji uzimaju druge lekove koji smanjuju konvulzivni prag, kao što su antidepresivi.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

#### Simptomi i lečenje predoziranja

Kao i kod drugih benzodiazepina, predoziranje neće dovesti do životne ugroženosti, osim u kombinaciji s drugim lekovima s inhibitornim dejstvom na centralni nervni sistem (uključujući alkohol).

Kod lečenja predoziranja bilo kojim lekom mora se imati na umu da je pacijent možda uzimao različite lekove.

Posebnu pažnju treba obratiti na respiratorne i kardiovaskularne funkcije na intenzivnoj nezi.

Predoziranje benzodiazepinima obično dovodi do različitog stepena inhibicije centralnog nervnog sistema, od pospanosti do kome. U blažim slučajevima, simptomi uključuju pospanost, mentalnu konfuziju i letargiju. U teškim slučajevima, mogu se pojaviti simptomi kao što su ataksija, hipotenzija, hipotonija, respiratorna depresija, retko koma (stadijumi 1 do 3) i veoma retko smrt pacijenta.

Flumazenil može biti koristan kao antidot.



Prijavljeni su slučajevi laktatne acidoze, hiperosmolalnosti, hipotenzije verovatno povezani s propilenglikolom (pomoćna supstanca) tokom primene lorazepama u većim dozama od preporučenih. Rizik od ovih simptoma je veći kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega i kod dece (videti odeljak 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Psiholeptici; derivati benzodiazepina

**ATC šifra:** N05BA06

Lorazepam je benzodiazepin. Ima anksiolitička, sedativna, hipnotička, antikonvulzivna i miorelaksirajuća svojstva. Tačan mehanizam dejstva benzodiazepina još nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da ova grupa lekova deluje putem različitih mehanizama. Benzodiazepini najverovatnije deluju vezivanjem za specifične receptore na različitim mestima centralnog nervnog sistema. Delujući na ovaj način, pojačavaju sinaptičku ili presinaptičku inhibiciju posredovanu gama aminobuternom kiselinom ili direktno deluju na mehanizme odgovorne za pokretanje akcionih potencijala.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

#### Resorpcija

Lorazepam se brzo resorbuje nakon intramuskularne primene. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se približno 60 do 90 minuta nakon intramuskularne primene. Srednja vrednost poluvremena eliminacije nekonjugovanog lorazepama u humanoj plazmi je približno 12 do 16 sati nakon intramuskularne ili intravenske primene. Na osnovu poluvremena eliminacije, koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 3 do 5 dana.

#### Distribucija

Volumen distribucije iznosi 1,11 l/kg. U klinički značajnim koncentracijama, lorazepam se vezuje za proteine plazme oko 90%.

#### Biotransformacija

Lorazepam se metaboliše uglavnom konjugacijom glukuronske kiseline, čime se formira neaktivni glukuronid. Lorazepam nema aktivne metabolite. Sedamdeset do sedamdeset pet posto doze izlučuje se urinom kao glukuronid. Lorazepam nije značajno hidrosiliran niti je supstrat za enzime N-dealkilacije sistema citohroma P450.

#### Eliminacija

Starost pacijenata nema klinički značajan efekat na kinetiku lorazepama. U jednom ispitivanju zabeleženo je statistički značajno smanjenje ukupnog klirensa kod starijih pacijenata, ali poluvreme eliminacije nije bilo značajno izmenjeno.

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (hepatitis, ciroza usled prekomerne upotrebe alkohola), nije uočena promena u klirensu lorazepama.

#### Insuficijencija bubrega

U farmakokinetičkim ispitivanjima sa jednom dozom kod pacijenata sa različitim stepenom insuficijencije bubrega, u rasponu od blage do potpune insuficijencije, nisu uočene značajne promene u resorpciji, klirensu ili izlučivanju lorazepama. Izlučivanje neaktivnog glukuronidnog metabolita značajno je smanjeno. U ispitivanju u kojem je lorazepam primenjen subhronično kod 2 pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega, zabeleženo je smanjenje eliminacije i istovremeno produženje poluvremena eliminacije lorazepama. Hemodijaliza nije imala značajan uticaj na farmakokinetiku nemetabolisanog lorazepama, ali je uzrokovala značajan klirens neaktivnog glukuronida u plazmi.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nije primenljivo.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Propilenglikol,  
Makrogol 400,  
Benzilalkohol.

## 6.2. Inkompatibilnost

S obzirom na to da ispitivanja kompatibilnosti nisu rađena, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

## 6.3. Rok upotrebe

18 meseci.

## 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati i prevoziti u frižideru (2°C do 8°C)

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Pokazana je hemijska i fizička stabilnost rastvora lorazepama razblaženog u odnosu 1:1 sa rastvorima:

0,9% rastvor NaCl,  
5% rastvor glukoze,  
bakteriostatska voda za injekcije s benzilalkoholom,  
bakteriostatski NaCl rastvor za injekcije s benzilalkoholom,  
bakteriostatska voda za injekcije s parabenom i  
voda za injekcije, tokom 1 sata kada se čuva na temperaturi od 2°C do 8°C.

Sa mikrobiološke tačke, lek se mora upotrebiti odmah, osim ako postupak otvaranja/razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne iskoristi odmah, vreme i uslovi čuvanja do primene odgovornost su korisnika.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je ampula od bezbojnog, stakla, hidrolitičke otpornosti tip I nominalnog kapaciteta 2 mL. Po 5 ampula se pakuje u PVC blistere, koji su zatvoreni zaštitnom PE providnom *peel-off* folijom.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 5 ampula (ukupno 10 ampula) i Uputstvo za lek.

## 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Intramuskularna primena:

Kako bi se olakšala intramuskularna primena, preporučuje se razblaživanje jednakim volumenom kompatibilnog rastvora kao što je 0,9% NaCl, 5% glukoze, bakteriostatske vode za injekciju s benzilalkoholom, bakteriostatske vode za injekcije s parabenom i voda za injekcije.

Lek Losepan se takođe može primeniti nerazblažen, ako se primenjuje duboko u mišićnu masu.

Intravenska primena:

U slučaju intravenske primene lek Losepan se uvek mora razblažiti sa jednakim volumenom jednog od sledećih rastvora: 0,9% NaCl, 5% glukoza, bakteriostatska voda za injekcije s benzilalkoholom, bakteriostatska voda za injekcije sa parabenom i voda za injekcije.

Brzina primene injekcije ne sme prelaziti 2mg/min. Pre primene parenteralnih lekova oni moraju biti vizuelno pregledani na prisustvo stranih čestica ili promenu boje rastvora pre primene.

*Upustvo za razblaživanje za intravensku primenu*

Uvucite željenu količinu leka Losepan u špric, a zatim polako uvucite željenu zapreminu rastvora. Lagano uvucite klip kako bi ste osigurali dodatni prostor za mešanje. Odmah promešajte sadržaj uzastopnim okretanjem šprica dok ne nastane homogeni rastvor.

Nemojte snažno tresti jer će to prouzrokovati mehuriće vazduha.

Lek Losepan se ne sme mešati sa drugim lekovima u istom špricu. Nemojte koristiti ako je rastvor promenio boju ili ima precipitat (videti odeljak 4.2)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

GALENKA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

#### **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole:

515-01-03770-21-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

25.05.2023.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2023.