

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Temelor 0,5 mg tablete  
Temelor 1 mg tablete  
Temelor 2,5 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 0,5 mg lorazepama.  
Svaka tableta sadrži 1 mg lorazepama.  
Svaka tableta sadrži 2,5 mg lorazepama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Temelor 0,5 mg: bijele, okrugle tablete sa zaobljenim rubovima, promjera oko 4,7 mm.

Temelor 1 mg: bijele, okrugle, ravne, ukošene tablete s urezom, s oznakom "1.0", promjera oko 6,4 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Temelor 2,5 mg: bijele, okrugle, ravne, ukošene tablete s urezom, promjera oko 9,1 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Temelor je indiciran:

- za kratkotrajno simptomatsko liječenje anksioznosti i nesanice uzrokovane anksioznošću, kada je anksioznost ozbiljna, onesposobljavajuća ili izlaže bolesnika iznimnom stresu.
- kao premedikacija prije opće anestezije ili prije manjih kirurških zahvata, pretraga ili stomatoloških operativnih zahvata.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Općenito:*

Doziranje i trajanje terapije treba prilagoditi svakom bolesniku. Treba propisati najnižu učinkovitu dozu kroz najkraće moguće vrijeme. Budući da je rizik od pojave simptoma ustezanja i povratnog (eng. *rebound*) učinka veći nakon naglog prekida terapije, kod svih bolesnika lijek treba ukidati postupno (vidjeti dio 4.4). Ne smije se prekoračiti najviša dnevna doza od 4 mg.

Općenito, liječenje može trajati od nekoliko dana do 4 tjedna, uključujući postupno ukidanje terapije.

Trajanje liječenja se ne smije produljiti bez ponovne procjene potrebe za nastavkom terapije.

Ako se dnevna doza uzima kao pojedinačna doza navečer, ne smije se uzeti na puni želudac. Zbog odgođenog početka učinka i ovisno o duljini razdoblja spavanja, tijekom sljedećeg dana može se pojaviti mamurnost (vidjeti dio 4.4).

*Odrasli:*

Anksioznost: Početna doza je 0,5 mg, 2-3 puta dnevno, a doza održavanja je do 2,5 mg dnevno. Dnevna doza može se podijeliti u 2-3 odvojene doze uzete tijekom dana ili se može uzeti kao pojedinačna doza navečer, pola sata prije spavanja.

Nesanica uzrokovana anksioznošću: Početna doza je 1 mg prije spavanja, uobičajena doza je 1-2 mg prije spavanja.

Premedikacija prije stomatološkog ili kirurškog operativnog zahvata: 2 mg - 4 mg, jedan do dva sata prije operacije.

*Stariji i oslabljeni bolesnici:*

Za starije i oslabljene bolesnike početnu dozu treba smanjiti za približno 50% te prilagoditi dozu prema potrebi i podnošljivosti (vidjeti dio 4.4).

*Djeca i adolescenti:*

Lorazepam se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, jer u ovoj populaciji nisu utvrđeni sigurnost i djelotvornost primjene, osim u sljedećim indikacijama.

*U dobi od 6 godina ili manje:*

Djeca mlađa od šest godina ne smiju se liječiti lorazepamom.

*U dobi od 6 - 12 godina:*

Premedikacija prije stomatološkog ili kirurškog operativnog zahvata: 0,5 mg - 1 mg ili 0,05 mg/kg tjelesne težine ne smije se prekoračiti. Dozu treba uzeti jedan do dva sata prije operacije.

*U dobi od 13 - 18 godina:*

Premedikacija prije stomatološkog ili kirurškog operativnog zahvata: 1 – 4 mg jedan do dva sata prije operacije.

*Oštećenje jetre:*

Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s umjerenim do blagim oštećenjem jetre, možda će biti prikladne niže doze. Početna doza treba biti polovica preporučene doze za odrasle. Takve bolesnike treba pažljivo nadzirati radi kliničkog odgovora i podnošljivosti te u skladu s tim prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.4).

*Oštećenje bubrega:*

U bolesnika s teškim do blagim oštećenjem bubrega, možda će biti prikladne niže doze. Početna doza treba biti polovica preporučene doze za odrasle. Takve bolesnike treba pažljivo nadzirati radi kliničkog odgovora i podnošljivosti te u skladu s tim prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge benzodiazepine ili neku od pomoćnih tvari (navedenih u dijelu 6.1).

Miastenija gravis.

Teška respiratorna insuficijencija.

Sindrom apneje u snu.

Teška insuficijencija jetre.

Povijest dugotrajne zlouporabe droga i/ili alkohola (vidjeti također dio 4.4)

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena benzodiazepina, uključujući lorazepam, može dovesti do potencijalno fatalne respiratorne depresije.

Zabilježene su ozbiljne anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije uz primjenu benzodiazepina. Zabilježeni su slučajevi angioedema koji zahvaća jezik, glotis ili grkljan u bolesnika nakon uzimanja prve doze ili višekratnih doza benzodiazepina. Neki bolesnici koji uzimaju benzodiazepine imali su dodatne simptome, poput dispneje, zatvaranja grla ili mučnine i povraćanja. Nekim bolesnicima je bilo potrebno hitno liječenje. Ako angioedem zahvaća jezik, glotis ili grkljan, može doći do opstrukcije dišnih putova, što može biti fatalno. U bolesnika koji razviju angioedem nakon primjene benzodiazepina, lijek se ne smije ponovno primijeniti.

Bolesnike treba savjetovati da, budući da će im tolerancija na alkohol i druge depresore SŽS-a biti smanjena u prisutnosti lorazepama, trebaju izbjegavati primjenu depresora SŽS-a ili ih uzimati u nižim dozama, a alkohol izbjegavati.

Ako se lorazepam uzima kao pojedinačna dnevna doza navečer (posebno kada je doza visoka), a vrijeme spavanja nije dovoljno dugo, tijekom sljedećeg dana može se pojaviti mamurnost. Stoga treba osigurati dovoljno sati sna (7-8 sati).

Anksioznost ili nesanicu može biti simptom nekoliko drugih poremećaja. Treba razmotriti mogućnost da se simptom odnosi na osnovni fizički ili psihijatrijski poremećaj za koji postoji specifično liječenje.

Zabilježena je zlouporaba benzodiazepina, osobito u bolesnika s anamnezom zlouporabe droga i/ili alkohola.

#### *Rizik od istodobne primjene opioida:*

Istodobna primjena lorazepama i opioida može uzrokovati sedaciju, respiratornu depresiju, komu i smrt. Zbog ovih rizika, istodobno propisivanje sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova poput lorazepama s opioidima treba razmotriti samo kod bolesnika kojima alternativne mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka da se lorazepam propisuje istodobno s opioidima, treba koristiti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja mora biti što kraće (vidjeti također opće preporuke za doziranje u dijelu 4.2).

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Zbog toga se strogo preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove njegovatelje (ako je primjenljivo) kako bi bili svjesni navedenih simptoma (vidjeti dio 4.5).

#### *Tolerancija:*

Nakon ponovljene primjene tijekom nekoliko tjedana može doći do određenog gubitka učinkovitosti hipnotičkog učinka benzodiazepina. Postoje dokazi da se tolerancija razvija na sedativne učinke benzodiazepina. Lorazepam može imati potencijal zlouporabe, posebno u bolesnika s anamnezom zlouporabe alkohola i/ili droga.

#### *Ovisnost:*

Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti o ovim lijekovima. Rizik od ovisnosti raste s dozom i trajanjem liječenja; također je veći u bolesnika s anamnezom

zloporabe alkohola ili droga ili u bolesnika sa značajnim poremećajima osobnosti. Stoga treba izbjegavati primjenu u bolesnika s anamnezom alkoholizma ili zloporabe droga.

Nakon što se razvije fizička ovisnost, nagli prekid liječenja popratit će simptomi ustezanja. Oni mogu uključivati glavobolje, bolove u mišićima, ekstremnu anksioznost, poremećaje spavanja, napetost, nemir, konfuziju i razdražljivost. U težim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnulost i trnci u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički kontakt, halucinacije ili epileptični napadaji. Napadaji mogu biti češći u bolesnika s već postojećim poremećajima napadaja ili koji uzimaju druge lijekove koji snižavaju prag napadaja, poput antidepresiva.

Povratna (eng. „rebound“) nesanicom i anksioznost: prolazni sindrom pri kojem se simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinom pojavljuju u pojačanom obliku nakon prekida liječenja. Mogu biti popraćene drugim reakcijama, uključujući promjene raspoloženja, anksioznost ili poremećaje spavanja i nemir. Budući da je rizik od pojave fenomena ustezanja/“rebound“ fenomena veći nakon naglog prekida liječenja, preporučuje se postupno smanjivanje doze.

Nakon naglog prekida liječenja, simptomi ustezanja mogu se javiti čak i nakon nekoliko dana liječenja i pri terapijskim dozama.

#### *Trajanje liječenja:*

Trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti dio 4.2), ovisno o indikaciji, a obično traje od nekoliko dana do 4 tjedna, uključujući postupan prekid terapije. Trajanje liječenja se ne smije produljiti bez ponovne procjene stanja.

Može biti korisno obavijestiti bolesnika na početku liječenja da će liječenje trajati ograničeno i detaljno objasniti kako će se doza postupno smanjivati. Također, važno je da bolesnik bude svjestan mogućnosti povratnog (engl. *rebound*) fenomena, što može umanjiti anksioznost zbog pojave takvih simptoma tijekom prestanka uzimanja lijeka.

Postoje indikacije da se, u slučaju primjene benzodiazepina kratkog djelovanja, fenomen ustezanja može manifestirati unutar intervala doziranja, posebno kada je doza visoka.

Kada se koriste benzodiazepini dugog djelovanja, važno je upozoriti da se ne prelazi na benzodiazepin kratkog djelovanja, jer se mogu razviti simptomi ustezanja.

#### *Amnezija:*

Benzodiazepini mogu inducirati anterogradnu amneziju. Stanje se najčešće javlja nekoliko sati nakon unosa lijeka, stoga radi smanjenja rizika bolesnici trebaju osigurati neometani san u trajanju od 7 - 8 sati (vidjeti dio 4.8).

#### *Psihijatrijske i paradoksalne reakcije:*

Poznato je da se uz primjenu benzodiazepina javljaju reakcije poput nemira, agitacije, razdražljivosti, agresivnosti, deluzije, bijesa, noćnih mora, halucinacija, psihoza, neprimjerenog ponašanja i drugih nuspojava na ponašanje. Ako se to dogodi, primjenu lijeka treba prekinuti.

Veća je mogućnost pojave ovih reakcija u djece i starijih osoba.

#### *Specifične skupine bolesnika:*

Benzodiazepini se ne smiju davati djeci bez pažljive procjene stvarne potrebe; trajanje liječenja mora biti najkraće moguće. Starijim osobama treba propisati sniženu dozu (vidjeti dio 4.2). Niža doza također se preporučuje bolesnicima s kroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od respiratorne depresije. Benzodiazepini su kontraindicirani u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre jer mogu ubrzati encefalopatiju.

Benzodiazepini nisu učinkoviti za primarno liječenje psihotičnih bolesti.

Benzodiazepini nisu učinkoviti za primarno liječenje depresije i ne smiju se koristiti samostalno za liječenje anksioznosti povezane s depresijom, jer bi se u takvih bolesnika moglo dogoditi samoubojstvo. Kod propisivanja lijeka teško depresivnim i suicidalnim bolesnicima, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza i propisati odgovarajuće količine.

U bolesnika s anamnezom zloporabe alkohola ili droga, benzodiazepine treba primjenjivati s

posebnim oprezom (vidjeti dio 4.3).

Neki bolesnici koji uzimaju benzodiazepine razvili su diskraziju krvi, a neki su imali povišenu razinu jetrenih enzima. Kada se ponovljeno liječenje smatra klinički potrebnim, preporučuje se periodična procjena hematološke i jetrene funkcije.

Iako se hipotenzija javlja rijetko, benzodiazepine treba primjenjivati s oprezom u bolesnika u kojih pad krvnog tlaka može dovesti do kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih komplikacija; to je posebno važno u starijih bolesnika.

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s akutnim glaukomom uskog kuta.

#### *Stariji bolesnici*

Lorazepam se mora koristiti s oprezom u starijih osoba zbog rizika od sedacije i/ili slabosti mišićno-koštanog sustava što može povećati rizik od pada, s ozbiljnim posljedicama u ovoj populaciji. Starijim bolesnicima treba pisati sniženu dozu (vidjeti dio 4.2).

Potreban je oprez u bolesnika s ataksijom i akutnom intoksikacijom alkoholom ili drugim djelatnim tvarima s učinkom na SŽS.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### ***Nije preporučeno:***

*Alkohol:* istodobno uzimanje alkohola treba izbjegavati.

Sedativni učinci lorazepama mogu biti pojačani kada se lijek koristi u kombinaciji s alkoholom. To utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

### ***Uzeti u obzir:***

*Depresori SŽS-a:* benzodiazepini, uključujući lorazepam, povećavaju depresivni učinak na SŽS kad se primjenjuju istodobno s drugim lijekovima koji imaju depresivni učinak na SŽS, npr. barbiturati, antipsihotici, sedativi/hipnotici, anksiolitici, antidepresivi, opioidni analgetici, sedativni antihistaminici, antikonvulzivi i anestetici.

*Opioidi:* istodobna primjena sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova poput lorazepama s opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na SŽS. Doza i trajanje istodobne primjene moraju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4).

*Miorelaksansi:* treba biti spreman na pojačani učinak opuštanja mišića {rizik od padova} kada se lorazepam koristi tijekom terapije miorelaksansom, posebno na početku liječenja lorazepamom.

*Opioidni analgetici:* uz primjenu benzodiazepina može doći do pojačane euforije izazvane opioidnim analgeticima, što dovodi do povećanja psihičke ovisnosti.

*Inhibitori jetrenih enzima:* tvari koje inhibiraju određene jetrene enzime, posebno citokrom P450, mogu pojačati aktivnost benzodiazepina. U manjoj mjeri to se odnosi i na benzodiazepine koji se metaboliziraju samo konjugacijom.

*Klozapin:* zabilježeno je da istodobna primjena rezultira izraženom sedacijom, prekomjernom salivacijom, ataksijom i povećanim rizikom od respiratornog i/ili srčanog aresta.

*Loksapin*: tijekom istodobne primjene zabilježena je prekomjerna ukočenost, značajno smanjenje brzine disanja i, u jednog bolesnika, hipotenzija.

*Natrijev valproat*: istodobna primjena s lorazepamom može rezultirati povećanom koncentracijom u plazmi i smanjenim klirensom lorazepama. Stoga, dozu lorazepama treba sniziti na približno 50% kada se primjenjuje istodobno s natrijevim valproatom.

*Probenecid*: istodobna primjena s lorazepamom može rezultirati bržim početkom ili produljenim učinkom lorazepama zbog povećanog poluvijeka i smanjenog ukupnog klirensa. Dozu lorazepama treba sniziti za približno 50% kada se primjenjuje istodobno s probenecidom.

*Teofilin/Aminofilin*: primjena može umanjiti sedativne učinke benzodiazepina, uključujući lorazepam.

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

##### *Trudnoća:*

Nema dovoljno podataka o primjeni lorazepama tijekom trudnoće.

Benzodiazepini se ne smiju koristiti tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog i posljednjeg tromjesečja. Benzodiazepini mogu uzrokovati oštećenje fetusa kada se daju trudnicama. Na temelju iskustva kod ljudi sugerira se/sumnja se da lorazepam uzrokuje povećani rizik od urođenih malformacija kada se primjenjuje tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Uzorci krvi iz pupkovine u ljudi ukazuju na placentalni prijenos benzodiazepina i njihovih glukuronidnih metabolita.

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lorazepamom. Ako je lijek propisan ženi u reproduktivnoj dobi, treba je upozoriti da se javi svom liječniku radi prestanka primjene lijeka, ako namjerava postati ili sumnja da je trudna.

Ako se iz uvjerljivih medicinskih razloga lorazepam daje u kasnoj fazi trudnoće ili tijekom porođaja u visokim dozama, mogu se očekivati učinci na novorođenče, poput hipotermije, hipotonije i umjerene respiratorne depresije, zbog farmakološkog djelovanja tvari. Simptomi kao što su hipoaktivnost, hipotonija, hipotermija, respiratorna depresija, apneja, problemi s hranjenjem i smanjeni metabolički odgovor na hladnoću zabilježeni su kod novorođenčadi rođenih od majki koje su uzimale benzodiazepine u kasnoj fazi trudnoće ili tijekom porođaja.

Nadalje, novorođenčad majki koje su u kasnoj fazi trudnoće kontinuirano uzimale benzodiazepine, mogu razviti fizičku ovisnost i mogu imati određeni rizik od razvoja simptoma ustezanja u postnatalnom razdoblju.

##### *Dojenje:*

Postoje dokazi da se lorazepam izlučuje, iako u farmakološki beznačajnim količinama, u majčino mlijeko. Stoga se lorazepam ne smije davati dojiljama, osim ako očekivana korist za majku nadilazi potencijalni rizik za dojenče. U novorođenčadi majki koje doje, a uzimale su benzodiazepine, javile su se sedacija i nesposobnost sisanja. Novorođenčad majki koji doje treba pratiti zbog znakova farmakoloških učinaka (uključujući sedaciju i razdražljivost).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lorazepam ima velik utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Sedacija, amnezija, poremećena koncentracija i oslabljena mišićna funkcija mogu negativno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. U slučaju nedovoljnog trajanja sna, veća je vjerojatnost narušene pozornosti (vidjeti također dio 4.5). Bolesnike treba upozoriti da ne smiju raditi sa strojevima, voziti niti obavljati druge zadatke koji zahtijevaju visok stupanj mentalne pozornosti.

#### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave, kada se pojave, obično se uočavaju na početku terapije i najčešće postaju manje teške



ili nestaju kontinuiranom primjenom ili smanjenjem doze.

Nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često:	$\geq 1 / 10$	Rijetko:	$\geq 1 / 10\ 000$ i $< 1 / 1\ 000$
Često:	$\geq 1 / 100$ i $< 1 / 10$	Vrlo rijetko:	$< 1 / 10\ 000$
Manje često:	$\geq 1 / 1\ 000$ i $< 1 / 100$	Nepoznato:	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

*Poremećaji krvi i limfnog sustava:*

Nepoznato: agranulocitoza, pancitopenija, trombocitopenija, hiponatremija

*Poremećaji imunološkog sustava:*

Nepoznato: anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, angioedem, reakcije preosjetljivosti, alergijske reakcije na koži

*Endokrini poremećaji:*

Nepoznato: sindrom nepravilnog izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)

*Poremećaji metabolizma i prehrane:*

Nepoznato: hipotermija

*Psihijatrijski poremećaji:*

Često: konfuzija, depresija, pojava simptoma maskirane depresije

Nepoznato: suicidalne ideje/pokušaj samoubojstva, amnezija, dezinhibicija, euforija

*Poremećaji živčanog sustava<sup>1)</sup>:*

Vrlo često: sedacija/omamljenost

Često: ataksija, omaglica

Nepoznato: koma, konvulzije/napadaji, ekstrapiramidalni simptomi, poremećaj pažnje/koncentracije, poremećaj ravnoteže, vrtoglavica, tremor, glavobolja

Uz primjenu ovog lijeka mogu se pojaviti paradoksalne reakcije, uključujući anksioznost, agitaciju, uzbuđenje, neprijateljstvo, agresiju, bijes, poremećaje spavanja/nesanicu, halucinacije.

Veća je mogućnost pojave ovih reakcija u djece i starijih osoba.

*Poremećaji oka:*

Nepoznato: poremećaji vida, uključujući diplopiju i zamagljen vid

*Krvožilni poremećaji:*

Nepoznato: hipotenzija, sniženje krvnog tlaka

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta<sup>2)</sup>:*

Nepoznato: respiratorna depresija, apneja, pogoršanje apneje u snu, pogoršanje opstruktivne plućne bolesti, dizartrija/nerazumljiv govor

*Poremećaji probavnog sustava:*

Manje često: mučnina

Nepoznato: konstipacija

*Poremećaji jetre i žuči:*

Nepoznato: žutica, povišeni bilirubin, povišene jetrene transaminaze, povišena alkalna fosfataza

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:*

Nepoznato: alopecija

*Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:*

Često: slabost mišića, astenija

*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:*

Manje često: promjene libida, impotencija, smanjenje orgazma

Nepoznato: seksualno uzbuđenje

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:*

Vrlo često: umor

<sup>1)</sup> - učinci benzodiazepina na depresiju SŽS-a su ovisni o dozi, stupanj depresije SŽS-a raste s porastom primijenjene doze

<sup>2)</sup> - opseg respiratorne depresije ovisan je o dozi benzodiazepina, stupanj respiratorne depresije raste s porastom primijenjene doze

Tijekom primjene benzodiazepina može se aktivirati već postojeća depresija.

Primjenom terapijskih doza može se javiti privremena anterogradna amnezija ili poremećaj pamćenja, pri čemu je rizik veći kod primjene viših doza (vidjeti dio 4.4).

Tijekom primjene benzodiazepina povremeno su zabilježene paradoksalne reakcije poput nemira, agitacije, razdražljivosti, agresivnosti, deluzije, bijesa, noćnih mora, halucinacija, psihoza i neprimjerenog ponašanja. Veća je mogućnost pojave ovih reakcija u djece i starijih osoba (vidjeti dio 4.4).

Primjena, čak i u terapijskim dozama, može dovesti do fizičke ili psihološke ovisnosti, a prekid terapije može rezultirati reakcijama ustezanja ili povratnim (eng. „*rebound*“ fenomen) učinkom (vidjeti dio 4.4). Može se pojaviti psihička ovisnost. Zabilježena je zlouporaba benzodiazepina.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

*Općenito:*

Kao i kod ostalih benzodiazepina, predoziranje ne bi trebalo predstavljati prijetnju životu ako se ne kombinira s drugim depresorima SŽS-a, uključujući alkohol.

Pri liječenju predoziranja bilo kojim lijekom, treba imati na umu da je možda uzeto više lijekova. Prema iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet, predoziranje lorazepamom dogodilo se uglavnom u kombinaciji s alkoholom i/ili drugim lijekovima.

*Simptomi:*

Predoziiranje benzodiazepinima obično se očituje stupnjevima depresije središnjeg živčanog sustava u rasponu od omamljenosti do kome. U blažim slučajevima simptomi uključuju omamljenost, mentalnu zbunjenost i letargiju; u ozbiljnijim slučajevima, a posebno kada se unosi alkohol ili drugi lijekovi s depresivnim učinkom na SŽS, simptomi mogu uključivati dizatriju, ataksiju, paradoksalne reakcije, depresiju SŽS-a, hipotenziju, hipotoniju, respiratornu i kardiovaskularnu depresiju, rijetko komu i vrlo rijetko smrt.

*Liječenje:*

Nakon predoziranja oralnim benzodiazepinima, ako je bolesnik pri svijesti treba izazvati povraćanje (u roku od jednog sata) ili, ako je bolesnik u nesvijesti, treba provesti ispiranje želuca uz zaštitu dišnih putova. Ako nema koristi od pražnjenja želuca, treba dati aktivni ugljen kako bi se smanjila apsorpcija. Nakon toga liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Bolesnika treba pažljivo promatrati uz praćenje vitalnih znakova. Posebnu pozornost treba obratiti na respiratornu i kardiovaskularnu funkciju u jedinici intenzivnog liječenja.



Hipotenzija, iako malo vjerojatna, može se kontrolirati noradrenalinom. Lorazepam se slabo izlučuje dijalizom; lorazepam glukuronid, neaktivni metabolit, može biti visoko dijalizabilan. Antagonist benzodiazepina, flumazenil, može biti koristan u hospitaliziranih bolesnika kao dodatak, a ne kao zamjena, za pravilno liječenje predoziranja benzodiazepinom. Prije primjene pročitajte informacije o lijeku flumazenil. Liječnik treba imati na umu da primjena flumazenila može izazvati konvulzije, osobito u bolesnika koji dugotrajno koriste benzodiazepine ili u kojih postoji predoziranje cikličkim antidepressivima.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Derivati benzodiazepina  
ATK oznaka: N05BA06

Lorazepam pripada skupini benzodiazepina kratkog do srednje dugog djelovanja. Ima sve dobro poznate intrinzične učinke benzodiazepina: anksiolitički, sedativni/hipnotički, antikonvulzivni i miorelaksirajući učinak, u različitoj mjeri.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### *Apsorpcija:*

Nakon oralne primjene lorazepam se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira, vršne koncentracije u serumu postižu se za 2 sata (raspon: 0,5 - 3 h), oralna bioraspoloživost 90 - 93%.

#### *Distribucija:*

Lorazepam se veže za proteine oko 85% - 91%, pri čemu je slobodna frakcija značajno veća u starijih bolesnika. Prodire u cerebrospinalnu tekućinu, s koncentracijama od oko 5% - 28% koje odgovaraju razinama u plazmi. Prelazi placentarnu barijeru, a razine u plazmi novorođenčadi približne su razinama u serumu majki. Poluvrijeme distribucije je 20 - 25 minuta (raspon: 10,3 - 42,7), a volumen distribucije je 1,3 l/kg.

Stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi postižu se u roku od tri dana.

#### *Biotransformacija:*

Lorazepam se u značajnoj mjeri metabolizira u jetri, približno 75%, i prolazi kroz enterohepatičku recirkulaciju, kronično doziranje nema utjecaja na kapacitet jetrene hidrosilacije. Glavni metabolit, neaktivni, je 3 - O - fenolni glukuronid pri 75% doze, s manjim količinama 6 - kloro - 4 - O - klorofenil - 2, 1 - kinazolinona i hidrosiliranog derivata lorazepama, koji su svi neaktivni.

#### *Eliminacija:*

Glavni put izlučivanja je putem bubrega, 88%, dok se manje količine izlučuju u fecesu, 7%.

Ukupni tjelesni klirens je 1,1 ml/min/kg.

Poluvrijeme eliminacije lorazepama je 12 sati i postoji minimalni rizik od prekomjerne akumulacije. Poluvrijeme eliminacije glukuronidnog neaktivnog metabolita je 12 - 18 sati.

#### *Starije osobe*

Nema promjena u farmakokinetičkim parametrima u starijih osoba.

#### *Oštećenje jetre*

Kod ozbiljnog oštećenja jetre udvostručeno je poluvrijeme eliminacije lorazepama.

#### *Oštećenje bubrega*

Oštećenje bubrega rezultira smanjenjem brzine izlučivanja glukuronidnog metabolita bez povećanja poluvijeka lorazepama.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### *Toksičnost pojedinačne doze/Akutna toksičnost*

Ispitivanja akutne peroralne toksičnosti lorazepamima na životinjama nisu pokazala osobitu osjetljivost (vidjeti dio 4.9 „Predoziranje“ za akutnu toksičnost u ljudi).

#### *Subkronična i kronična toksičnost*

Peroralni lorazepam ispitivan je na štakorima (80 tjedana) i psima (12 mjeseci) u ispitivanjima kronične toksičnosti. Histopatološka, oftalmološka i hematološka ispitivanja kao i testovi funkcije organa pokazali su gotovo nikakve ili neznatne, biološki nevažne promjene, čak i pri visokim dozama.

Dilatacija jednjaka pojavila se u štakora koji su liječeni lorazepamom više od jedne godine u dozi od 6 mg/kg/dan.

#### *Mutageni i kancerogeni potencijal*

Lorazepam nije bio podvrgnut opsežnim ispitivanjima mutagenih učinaka; međutim, testovi na lorazepamu do sada su bili negativni. Ispitivanja na štakorima i miševima nisu pokazale nikakav izrazit kancerogeni potencijal nakon oralne primjene lorazepamima.

#### *Reproduktivna toksičnost*

Učinak lorazepamima na embrionalni i fetalni razvoj i reprodukciju ispitivan je na kunićima, štakorima i miševima. Ova ispitivanja nisu otkrila nikakve dokaze teratogenih svojstava niti poremećaj reprodukcije.

Ekperimentalna ispitivanja su ukazala na poremećaje u ponašanju potomaka ženki životinja koje su bile dugotrajno izložene benzodiazepinima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
povidon (K 30)  
kros-povidon, vrste A  
kukuruzni škrob  
celuloza, mikrokristalična, E 460  
natrijev škroboglikolat (vrsta A)  
kalijev polakrilin  
magnezijev stearat, E 572

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

15 mjeseci u neprozirnim PVC / PE / PVDC – Aluminij blisterima  
24 mjeseca u Aluminij – Aluminij blisterima

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Lorazepam 1 i 2,5 mg: Neprozirni PVC / PE / PVDC – Aluminij blisteri ili Aluminij – Aluminij blisteri

Lorazepam 0,5 mg: Aluminij – Aluminij blisteri

Dostupna su pakiranja koja sadrže: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 i (samo za bolnice/ljekarne) 500 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Medochemie Ltd  
1-10 Constantinoupoleos Street  
3011 Limassol  
Cipar

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Temelor 0,5 mg tablete: HR-H-785933953

Temelor 1 mg tablete: HR-H-956450782

Temelor 2,5 mg tablete: HR-H-199858664

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

07. veljače 2022./-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02.04. 2022.