

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lorabex, 4 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 4 mg lorazepamu (*Lorazepamum*).

Każda ampułka zawiera 4 mg lorazepamu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: alkohol benzylowy, glikol propylenowy (E1520).

Każdy ml zawiera 21 mg alkoholu benzylowego.

Każdy ml zawiera 840 mg glikolu propylenowego.

Każdy ml zawiera 189 mg makroglu 400.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Premedykacja przed zabiegiem stomatologicznym lub przedoperacyjna, lub przed mniejszymi inwazyjnymi badaniami diagnostycznymi, np. bronchoskopia, arteriografia, endoskopia u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Leczenie ostrych stanów lękowych, ostrego pobudzenia lub ostrej manii u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Kontrola stanu padaczkowego u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt od 1 miesiąca życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania leczenia należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie.

Należy stosować najniższą skuteczną dawkę w możliwie najkrótszym czasie. Ryzyko zespołu odstawienia i zjawiska „z odbicia” jest większe po nagłym odstawieniu produktu; dlatego u wszystkich pacjentów produkt należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4).

Premedykacja:

Dorośli:

Dożylnie: 0,05 mg/kg mc. (3,5 mg przy średniej masie ciała 70 kg).

Produkt należy podawać dożylnie 30-45 minut przed operacją, działanie uspokajające występuje po 5-10 minutach, a utrata świadomości maksymalnie po 30-45 minutach.

Domięśniowo: Produkt należy podawać domięśniowo 1-1,5 godziny przed operacją, działanie uspokajające występuje po 30-45 minutach, a utrata świadomości maksymalnie po 60-90 minutach.

Dzieci i młodzież: Leku Lorabex nie wolno stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Ostry stan lękowy:

Dorośli: 0,025-0,03 mg/kg mc. (1,75-2,1 mg przy średniej masie ciała 70 kg). Powtarzać co 6 godzin.

Dzieci i młodzież: Leku Lorabex nie wolno stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Stan padaczkowy:

Dorośli: 4 mg w podaniu dożylnym.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 miesiąca i powyżej): 0,1 mg/kg mc. dożylnie. Maksymalnie 4 mg na dawkę.

Jeśli napady padaczkowe utrzymują się w ciągu następnych 10-15 minut, dawkę można powtórzyć, ale nie przekraczać 2 dawek. Nie przekraczać 4 mg na dawkę.

Ze względu na potencjalne ryzyko toksyczności związanej z kumulacją substancji pomocniczych nie należy powtarzać maksymalnej dawki produktu leczniczego Lorabex w ciągu 24 godzin u dzieci w wieku poniżej 5 lat (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Stosowanie produktu leczniczego Lorabex u dzieci w wieku poniżej 12 lat jest przeciwwskazane, z wyjątkiem stosowania w stanie padaczkowym, w którym jest przeciwwskazany u noworodków (patrz punkty 4.1, 4.3 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku i osłabieni: Pacjenci w podeszłym wieku i osłabieni mogą reagować na mniejsze dawki, a połowa zalecanej dawki dla dorosłych może być wystarczająca.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Mniejsze dawki mogą być wystarczające u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4). Podawanie pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku i osłabieni

U pacjentów w podeszłym wieku i osłabionych należy zmniejszyć dawkę początkową o około 50% i dostosować dawkę do potrzeb i tolerancji pacjenta (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt Lorabex można podawać dożylnie lub domięśniowo, preferowana jest jednak droga dożylna. Należy zachować ostrożność podając produkt aby uniknąć wstrzyknięcia dotętniczego lub do małych żył.

Wchłanianie z miejsca wstrzyknięcia jest znacznie wolniejsze w przypadku podania domięśniowego, a podobną szybkość działania można uzyskać po doustnym podaniu tabletek z lorazepamem.

Produktu Lorabex nie należy stosować długotrwale.

Przygotowanie wstrzyknięcia

Podanie domięśniowe:

W celu łatwiejszego podania domięśniowego zaleca się rozcieńczenie produktu Lorabex w stosunku 1:1 solą fizjologiczną, glukozą lub wodą do wstrzykiwań.

Podanie dożylne:

W przypadku podania dożylnego produkt Lorabex należy zawsze rozcieńczyć solą fizjologiczną, glukozą lub wodą do wstrzykiwań w stosunku 1:1.

Produkt Lorabex jest dostępny jako 1 ml roztwór w 2 ml ampułce w celu łatwiejszego rozcieńczenia.

Produktu Lorabex nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi w tej samej strzykawce.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Produktu Lorabex nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub niewydolnością oddechową
- *Myasthenia gravis*
- Zespół bezdechu sennego
- Produkt leczniczy Lorabex jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 12 lat, z wyjątkiem wskazania stanu padaczkowego, w którym jest przeciwwskazany u noworodków.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Lorabex nie jest zalecany do leczenia ambulatoryjnego, chyba że pacjentowi towarzyszy opiekun.

Produkt Lorabex można rozcieńczyć przed podaniem domięśniowym, a zawsze należy rozcieńczyć przed podaniem dożylnym jednakową ilością zgodnego rozcieńczalnika (patrz punkt 4.2). Dożylnie podanie należy wykonywać powoli, z wyjątkiem przypadków kontrolowania stanu padaczkowego, gdy wymagane jest szybsze podanie.

Stosowanie benzodiazepin, w tym lorazepamu, może prowadzić do potencjalnie śmiertelnej depresji oddechowej.

Podczas leczenia benzodiazepinami zgłaszano ciężkie reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne. Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego, obejmującego język, nagłośnię lub krtań, zgłaszano po pierwszej lub kolejnej dawce benzodiazepin. U niektórych pacjentów stosujących benzodiazepiny występowała również duszność, uczucie zaciskania się gardła, nudności i wymioty. Niektórzy pacjenci wymagali leczenia na szpitalnym oddziale ratunkowym. Jeśli obrzęk naczynioruchowy obejmuje język, nagłośnię lub krtań, może dojść do niedrożności dróg oddechowych, która może prowadzić do zgonu. Benzodiazepiny nie mogą być stosowane u pacjentów, u których w przeszłości po podaniu tych leków wystąpił obrzęk naczynioruchowy.

Pacjenci powinni pozostać pod nadzorem lekarza przez co najmniej osiem godzin, a najlepiej przez całą noc. W przypadku podawania produktu Lorabex do krótkich zabiegów ambulatoryjnych, przy wypisie pacjentowi powinien towarzyszyć opiekun.

Należy poinformować pacjentów o zmniejszonej tolerancji na alkohol i inne leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy podczas stosowania lorazepamu. Nie należy spożywać napojów alkoholowych przez co najmniej 24 do 48 godzin po otrzymaniu lorazepamu.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania produktu Lorabex pacjentom w podeszłym wieku lub bardzo chorym oraz pacjentom z ograniczoną rezerwą płucną lub zaburzoną funkcją oddechową (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc [POChP]), ze względu na możliwość wystąpienia bezdechu i (lub) zatrzymania akcji serca.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Lorabex pacjentowi z padaczką, zwłaszcza gdy pacjent otrzymał inne leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy.

Jednoczesne stosowanie benzodiazepin i opioidów może spowodować głęboką sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Należy zmniejszyć dawki i czasy trwania leczenia do minimum.

Brak danych potwierdzających działanie wspomagające lorazepamu w śpiączce lub szoku.

Produkt Lorabex nie jest wskazany w leczeniu podstawowych zaburzeń psychiatrycznych ani zaburzeń depresyjnych i nie powinien być stosowany w monoterapii w leczeniu pacjentów z depresją. Benzodiazepiny mogą mieć działanie odhamowujące i mogą wyzwać skłonności samobójcze lub powodować nasilenie objawów u pacjentów z depresją. U tych pacjentów benzodiazepiny nie powinny być stosowane bez odpowiedniej terapii przeciwdepresyjnej.

Podczas stosowania benzodiazepin, może ujawnić się wcześniej występująca depresja.

Brak danych dotyczących nadużywania lub uzależnienia od lorazepamu. Jednak opierając się na doświadczeniach ze stosowania doustnych benzodiazepin, lekarze powinni mieć świadomość, że wielokrotne dawki lorazepamu podawane przez dłuższy czas mogą prowadzić do uzależnienia fizycznego i psychicznego.

Przy stosowaniu krótkotrwałym jest mało prawdopodobne, aby wystąpiło uzależnienie, ale ryzyko wzrasta wraz z wyższymi dawkami i długotrwałym stosowaniem i jest dodatkowo większe u pacjentów uzależnionych w przeszłości od alkoholu, produktów leczniczych, narkotyków lub u pacjentów z wyraźnymi zaburzeniami osobowości. Dlatego należy unikać stosowania lorazepamu u osób uzależnionych od alkoholu, produktów leczniczych lub narkotyków.

Ogólnie benzodiazepiny powinny być przepisywane tylko na krótkie okresy (np. 2-4 tygodnie). Nie zaleca się ciągłego długotrwałego stosowania lorazepamu.

Uzależnienie może prowadzić do objawów odstawienia, zwłaszcza w przypadku nagłego przerwania leczenia. Dlatego produkt należy odstawiać stopniowo - w razie potrzeby stosując lorazepam w postaci doustnej.

Stosowanie benzodiazepin, w tym lorazepamu, może prowadzić do uzależnienia fizycznego i psychicznego.

Objawy odstawienia (np. bezsenność „z odbicia”) mogą pojawić się po zaprzestaniu stosowania zalecanych dawek już po tygodniu leczenia. Należy unikać nagłego odstawienia lorazepamu i po przedłużonym leczeniu stosować schemat stopniowego zmniejszania dawki.

Nagłemu przerwaniu leczenia mogą towarzyszyć objawy odstawienia. Objawy zgłaszane po odstawieniu doustnych benzodiazepin obejmują lęk, depresję, ból głowy, bezsenność, napięcie, bóle mięśni, niepokój, splątanie, drażliwość, pocenie się oraz zjawisko „z odbicia”, w wyniku którego objawy, które doprowadziły do leczenia benzodiazepinami, nawracają w nasilonej postaci. Objawy te mogą być trudne do odróżnienia od pierwotnych objawów, z powodu których przepisano produkt.

W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: dysforia, zawroty głowy, zaburzenia odczuwania otaczającego świata, depersonalizacja, przeculica słuchowa, uporczywy szum w uszach, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas oraz zmiany w kontakcie fizycznym/zaburzenia percepcji, mimowolne ruchy, nudności, wymioty, biegunka, utrata apetytu, omamy/majaczenie, drgawki/napady padaczkowe, drżenie, skurcze brzucha, bóle mięśni, pobudzenie, kołatanie serca, tachykardia, napady paniki, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, hiperrefleksja, utrata pamięci krótkotrwałej i hipertermia.

Drgawki i (lub) napady padaczkowe mogą występować częściej u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami napadowymi lub przyjmujących inne leki obniżające próg drgawkowy, takie jak leki przeciwdepresyjne.

Warto poinformować pacjenta na początku leczenia o krótkim czasie trwania leczenia i wyjaśnić, jak stopniowo zmniejszać dawkę. Ważne, aby pacjent był świadomy możliwości pojawienia się zjawiska „z odbicia”, co pozwoli zmniejszyć niepokój, gdyby takie objawy wystąpiły.

W przypadku benzodiazepin o krótkim czasie działania, objawy odstawienia mogą pojawić się w przerwie między dawkami, zwłaszcza wtedy, gdy dawka jest duża.

W przypadku stosowania benzodiazepin o długim czasie działania należy ostrzec pacjenta przed zmianą na benzodiazepinę o krótkim czasie działania, ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawienia.

Lorazepam może mieć potencjał uzależniający, zwłaszcza u pacjentów uzależnionych w przeszłości od alkoholu, produktów leczniczych lub narkotyków.

Podczas leczenia benzodiazepinami może rozwinąć się tolerancja na uspokajające działanie benzodiazepiny.

Lęk lub bezsenność mogą być objawem innych zaburzeń. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń o podłożu fizycznym lub psychicznym, w przypadku których należy zastosować bardziej specyficzne leczenie.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ostrą jaskrą z wąskim kątem przesączania.

Pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby należy często kontrolować, a dawkowanie powinno być starannie dostosowane do odpowiedzi pacjenta na leczenie. U tych pacjentów wystarczająca może być mniejsza dawka. Powyższe środki ostrożności należy także zastosować w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych oraz pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, stosowanie benzodiazepin może powodować encefalopatię u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Stosowanie benzodiazepin u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

U niektórych pacjentów przyjmujących benzodiazepiny rozwinęła się dyskrazja krwi, a u niektórych wystąpiły podwyższone poziomy enzymów wątrobowych.

Jeśli długotrwałe leczenie jest konieczne, zaleca się regularne badania krwi i czynności wątroby.

W związku ze stosowaniem benzodiazepin zgłaszano przemijającą niepamięć następczą oraz zaburzenia pamięci. Efekt ten może być korzystny, gdy produkt Lorabex jest stosowany w premedykacji.

Podczas stosowania benzodiazepin sporadycznie zgłaszano reakcje paradoksalne, takie jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresywność, urojenia, wściekłość, koszmary senne, omamy, psychozy i nieodpowiednie zachowanie (patrz punkt 4.8).

Są one bardziej prawdopodobne u dzieci i osób starszych. W razie ich wystąpienia należy przerwać stosowanie produktu.

Chociaż niedociśnienie tętnicze występowało rzadko, benzodiazepiny należy podawać ostrożnie pacjentom, u których obniżenie ciśnienia krwi może prowadzić do powikłań sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych. Jest to szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentów w podeszłym wieku należy ostrzec o ryzyku upadków z powodu rozluźniającego działania lorazepamu na mięśnie.

Lorazepam należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko sedacji i (lub) osłabienia układu mięśniowo-szkieletowego, co może w tej populacji zwiększać ryzyko upadków i poważnych tego następstw. U pacjentów w podeszłym wieku należy stosować zmniejszoną dawkę (patrz punkt 4.2).

Informacje na temat substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Lorabex zawiera alkohol benzylowy, makrogol 400 i glikol propylenowy.

Ryzyko kumulacji i toksyczności substancji pomocniczych u dzieci w wieku poniżej 5 lat i w innych szczególnych populacjach

Wszystkie te substancje pomocnicze są substratami dehydrogenazy alkoholowej i mogą nasycać metabolizm oraz zwiększać ryzyko kumulacji substancji pomocniczych, co może prowadzić do toksyczności. Dzieci w wieku poniżej 5 lat są szczególnie narażone ze względu na niedojrzałą czynność nerek i zdolność metaboliczną.

Ryzyko obejmuje również pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, kobiety w ciąży lub karmiące piersią (patrz punkt 4.6), a także pacjentów z zaburzeniami układu enzymów dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej.

Ważne jest, aby wziąć pod uwagę łączne dobowe obciążenie metaboliczne wynikające z jednoczesnego podawania z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej (np. etanolem). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania dawek wielokrotnych.

Dalsze zagrożenia związane z poszczególnymi substancjami pomocniczymi przedstawiono poniżej.

Glikol propylenowy

Produkt leczniczy zawiera 840 mg glikolu propylenowego w każdej ampule co odpowiada 840 mg/ml.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby otrzymujących glikol propylenowy w dawce ≥ 50 mg/kg mc./dobę wymagana jest obserwacja medyczna, w tym pomiar luki osmotycznej i (lub) anionowej. Zgłaszano różne działania niepożądane przypisywane glikolowi propylenowemu, np. zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

Populacja ze skłonnością do kumulacji glikolu propylenowego i związanych z tym potencjalnych zdarzeń niepożądanych obejmuje również pacjentów leczonych disulfiramem lub metronidazolem. Dawki glikolu propylenowego ≥ 1 mg/kg mc./dobę mogą powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków w przypadku jednoczesnego podawania z jakimkolwiek substratem dehydrogenazy alkoholowej, dawki ≥ 50 mg/kg mc./dobę mogą powodować działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat w przypadku jednoczesnego podawania z jakimkolwiek substratem dehydrogenazy alkoholowej, np. etanolem.

Chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa, może on przenikać do płodu i do mleka matki. Dlatego też podanie glikolu propylenowego w dawce ≥ 50 mg/kg mc./dobę pacjentce w ciąży lub karmiącej piersią należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie.

Alkohol benzylowy

Ten produkt leczniczy zawiera 21 mg alkoholu benzylowego w każdej ampule co odpowiada 21 mg/ml.

Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Dożylne podawanie alkoholu benzylowego noworodkom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych i śmierci (tzw. „*gaspings syndrome*”), jednak produkt nie jest stosowany u niemowląt poniżej 1 miesiąca życia. Wcześniaki i noworodki z niską masą urodzeniową są bardziej narażone na wystąpienie toksyczności. Produktów leczniczych zawierających alkohol benzylowy nie należy stosować dłużej niż przez 1 tydzień u dzieci w wieku poniżej 3 lat, chyba że jest to konieczne. Chociaż zwykłe dawki terapeutyczne tego produktu najczęściej uwalniają ilości alkoholu benzylowego znacznie mniejsze niż dawki zgłaszane w związku z wystąpieniem „*gaspings syndrome*”, minimalne stężenie alkoholu benzylowego, po którym może wystąpić toksyczność, jest nieznane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać jednoczesnego przyjmowania z alkoholem.

Stosowanie produktu w połączeniu z alkoholem powoduje nasilenie działania uspokajającego, wpływając na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Stosowanie benzodiazepin - w tym lorazepamu - jednocześnie z innymi lekami działającymi hamująco na czynność ośrodkowego układu nerwowego OUN (np. opioidy, barbiturany, leki przeciwpyschotyczne, uspokajające i (lub) nasenne, przeciwlękowe, przeciwdepresyjne, opioidowe

środki przeciwbólowe, uspokajające leki przeciwhistaminowe, przeciwdrgawkowe i znieczulające) dodatkowo zwiększa działanie hamujące na OUN, w tym depresję oddechową (patrz punkt 4.4).

Dodatkowo, opioidowe leki przeciwbólowe w połączeniu z benzodiazepinami mogą powodować nasilenie euforii i prowadzić do zwiększenia uzależnienia psychicznego.

Substancje, które hamują niektóre enzymy wątrobowe (szczególnie cytochrom P450) mogą nasilać działanie benzodiazepin. W mniejszym stopniu dotyczy to benzodiazepin, które są metabolizowane tylko przez sprzęganie.

Nie zaleca się łączenia skopolaminy i lorazepamu, ponieważ zaobserwowano, że takie połączenie powoduje zwiększone uspokojenie, omamy i irracjonalne zachowania.

Zgłaszano przypadki bezdechu, śpiączki, bradykardii, zatrzymania akcji serca i zgonu podczas jednoczesnego stosowania lorazepamu w postaci roztworu do wstrzykiwań i haloperydolu.

Jednoczesne stosowanie klozapiny i lorazepamu może powodować znaczne uspokojenie, nadmierne ślinienie i ataksję.

Jednoczesne podawanie lorazepamu z sodu walproinianem może powodować zwiększenie stężenia w osoczu i zmniejszenie klirensu lorazepamu. Należy zmniejszyć dawkę lorazepamu do około połowy w przypadku jednoczesnego podawania z sodu walproinianem.

Jednoczesne stosowanie lorazepamu i probenecydu może powodować szybszy początek działania lub przedłużenie czasu działania lorazepamu, ze względu na dłuższy okres półtrwania oraz zmniejszenie całkowitego klirensu. Dawki lorazepamu należy zmniejszyć do około połowy w przypadku jednoczesnego podawania z probenecydem.

Stosowanie teofiliny i aminofiliny może zmniejszać działanie uspokajające benzodiazepin, w tym lorazepamu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Benzodiazepiny nie powinny być stosowane w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym i ostatnim trymestrze ciąży. Benzodiazepiny podawane kobietom w ciąży mogą powodować uszkodzenie płodu. Zwiększone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych związane ze stosowaniem benzodiazepin w pierwszym trymestrze ciąży wskazano w kilku badaniach. U ludzi próbki krwi pępowinowej wskazują na przenikanie benzodiazepin i ich metabolitów glukuronidowych przez łożysko.

Jeśli produkt leczniczy jest przepisywany kobiecie w wieku rozrodczym, należy ją poinformować, aby skontaktowała się z lekarzem odnośnie zaprzestania stosowania produktu, jeśli planuje ciążę lub podejrzewa, że jest w ciąży.

Stosowanie produktu Lorabex w późnej ciąży może wymagać wspomagania oddechowego u noworodka po urodzeniu.

Zgłaszano przypadki objawów odstawienia w okresie poporodowym u niemowląt matek, które spożywały benzodiazepiny przez kilka tygodni lub dłużej poprzedzających poród.

Noworodki, urodzone przez matki, które przyjmowały benzodiazepiny przed porodem przez kilka tygodni lub dłużej, wykazywały objawy odstawienia w okresie poporodowym. Zgłaszano takie objawy jak hipotonia, hipotermia, depresja oddechowa, bezdech, problemy z karmieniem i zaburzenia odpowiedzi metabolicznej na zimno.

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania lorazepamu podczas porodu, w tym przy cięciu cesarskim. Podawanie lorazepamu podczas porodu nie jest zalecane.

Lorabex, roztwór do wstrzykiwań, zawiera alkohol benzylowy, makrogol 400 i glikol propylenowy (patrz punkt 4.4). Alkohol benzylowy może przenikać przez łożysko.

Karmienie piersią

Potwierdzono, że lorazepam w nieznacznych farmakologicznie ilościach przenika do mleka ludzkiego. Produktu Lorabex nie należy podawać matkom karmiącym piersią, chyba że spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka. U noworodków matek karmiących piersią i przyjmujących benzodiazepiny obserwowano ospałość i niezdolność do ssania. Należy obserwować niemowlęta pod kątem efektów farmakologicznych (włączając ospałość i drażliwość).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sedacja, amnezja, zaburzenia koncentracji i zaburzenia czynności mięśni mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w ciągu 24-48 godzin od podaniu produktu Lorabex. Odradza się picie alkoholu podczas stosowania produktu (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Lorazepam jest dobrze tolerowany; brak równowagi lub ataksja są oznakami przedawkowania. Działania niepożądane, jeśli występują, są zwykle obserwowane na początku leczenia i na ogół zmniejszają się lub ustępują w trakcie dalszego stosowania lub po zmniejszeniu dawki.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Trombocytopenia, agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne/ anafilaktoidalne
Zaburzenia endokrynologiczne				Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i> – SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne [±]		Dezorientacja, depresja, ujawnienie depresji	Zmiany libido, osłabienie orgazmu	Odhamowanie, euforia, myśli/próby samobójcze, reakcje paradoksalne, w tym: lęk, pobudzenie, urojenia, ekscytacja, wrogość, agresja, gniew (furia), zaburzenia snu/bezsenność, pobudzenie seksualne, omamy

Zaburzenia układu nerwowego [±]	Uspokojenie, senność	Ataksja, zawroty głowy		Wydłużony czas reakcji, objawy pozapiramidowe, drżenie, dyzartria/niewyraźna mowa, bóle głowy, drgawki/napady padaczkowe, amnezja, śpiączka, zaburzenia uwagi i (lub) koncentracji, zaburzenia równowagi
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie i niewyraźne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika				Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyniowe				Niedociśnienie tętnicze, obniżenie ciśnienia krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Depresja oddechowa ^β , bezdech, nasilenie bezdechu sennego, nasilenie obturacyjnej choroby płuc
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			Nudności	Zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne skóry, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Osłabienie mięśni		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Impotencja	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Osłabienie		Hipotermia
Badania diagnostyczne				Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej

[±] Wpływ benzodiazepin na ośrodkowy układ nerwowy jest zależny od dawki, przy większych dawkach występuje cięższa depresja ośrodkowego układu nerwowego.

^β Stopień depresji oddechowej zależy od dawki benzodiazepiny, po podaniu dużych dawek depresja oddechowa się pogłębia.

Podczas stosowania benzodiazepin, może ujawnić się wcześniej występująca depresja.

Tolerancja w miejscu wstrzyknięcia jest na ogół dobra, chociaż rzadko zgłaszano ból i zaczerwienienie po podaniu lorazepamu.

Po zastosowaniu dawek terapeutycznych może wystąpić przemijająca niepamięć następcza lub zaburzenia pamięci, przy czym ryzyko wzrasta przy większych dawkach (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania benzodiazepin sporadycznie zgłaszano reakcje paradoksalne, takie jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresje, urojenia, wściekłość, koszmary senne, omamy, psychozy i nieodpowiednie zachowanie. Takie reakcje mogą być bardziej prawdopodobne u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W postępowaniu po przedawkowaniu należy uwzględnić możliwość zastosowania przez pacjenta kilku substancji. Po wprowadzeniu lorazepamu do obrotu przedawkowanie występowało głównie w połączeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi.

Objawy

Przedawkowanie benzodiazepin przejawia się zazwyczaj depresją ośrodkowego układu nerwowego o różnym nasileniu, od senności po śpiączkę. W łagodnych przypadkach objawy obejmują senność, splątanie i letarg. W cięższych przypadkach, zwłaszcza gdy pacjent przyjmuje inne środki wywołujące depresję ośrodkowego układu nerwowego lub alkohol, przedawkowanie może powodować dyzartrię, ataksję, reakcje paradoksalne, depresję ośrodkowego układu nerwowego, niedociśnienie tętnicze, hipotonię, depresję oddechową i sercowo-naczyniową, śpiączkę i bardzo rzadko, zgon.

Rzadko opisywano toksyczność glikolu propylenowego po podaniu większych niż zalecane dawek produktu Lorabex (patrz punkt 4.4).

Leczenie

Leczenie przedawkowania ma głównie charakter wspomagający i obejmuje monitorowanie parametrów życiowych i ścisłą obserwację pacjenta. W razie potrzeby należy utrzymywać odpowiednią drożność dróg oddechowych i stosować wspomaganie oddychanie. Niedociśnienie tętnicze, choć mało prawdopodobne, może być leczone noradrenaliną. Lorazepam w niewielkim stopniu usuwany jest poprzez dializę, natomiast glukuronid lorazepamu, który jest nieaktywnym metabolitem, może zostać w większym stopniu usunięty za pomocą dializy.

Antagonista benzodiazepiny, flumazenil, może być pomocny w leczeniu przedawkowania benzodiazepiny u pacjentów hospitalizowanych. Przed użyciem flumazenilu należy zapoznać się z drukami informacyjnymi zawierającymi dane o tym produkcie leczniczym. Lekarz powinien zdawać sobie sprawę z ryzyka wystąpienia drgawek w związku z leczeniem flumazenilem, szczególnie u pacjentów długotrwale stosujących benzodiazepiny i po przedawkowaniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, anksjolityki, pochodne benzodiazepiny, kod ATC: N05BA06

Lorazepam jest benzodiazepiną. Wykazuje działanie przeciwlękowe, uspokajające, nasenne, przeciwdrgawkowe i zwiótczające mięśnie. Dokładny mechanizm działania benzodiazepin nie został jeszcze w pełni poznany. Wykazuje działanie poprzez różne mechanizmy. Benzodiazepiny mogą działać poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami w różnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego. Działając w ten sposób, wzmacniają hamowanie synaptyczne lub presynaptyczne osiągnięte przez kwas gamma-aminomasłowy lub bezpośrednio wpływają na mechanizmy odpowiedzialne za wyzwalanie potencjałów czynnościowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lorazepam jest łatwo wchłaniany po podaniu domięśniowym. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 60-90 minutach po podaniu domięśniowym.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji wynosi około 1,3 l/kg mc. Niezwiązany lorazepam swobodnie przenika przez barierę krew/mózg na drodze biernej dyfuzji. Lorazepam w około 92% wiąże się z białkami osocza przy stężeniu lorazepamu 160 ng/ml.

Metabolizm

Lorazepam jest metabolizowany w prostym jednoetapowym procesie do farmakologicznie nieaktywnego glukuronidu. Istnieje minimalne ryzyko kumulacji po wielokrotnych dawkach, co daje szeroki margines bezpieczeństwa. Całkowity klirens lorazepamu po podaniu dożylnym wynosi około 1,0-1,2 ml/min/kg mc.

Nie ma głównych aktywnych metabolitów.

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że wiele enzymów UGT przyczynia się do glukuronidacji R- i S-lorazepamu w wątrobie. Zarówno R-, jak i S-lorazepam były glukuronidowane przez UGT2B4, 2B7 i 2B15; dodatkowe wątrobowe i pozawątrobowe enzymy UGT również metabolizowały zarówno R-, jak i S-lorazepam *in vitro*.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 12-16 godzin po podaniu domięśniowym lub dożylnym. Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 2 mg i 4 mg lorazepamu niewielkim grupom zdrowych pacjentów (odpowiednio n= 6 i n=7 osób), oszacowano, że skumulowane wydalenie glukuronidu lorazepamu z moczem wynosi ponad 80% dawki.

Szczególne populacje

Wpływ wieku/Dzieci i młodzież

Noworodki (od urodzenia do 1 miesiąca): Po pojedynczym podaniu dożylnym 0,05 mg/kg mc. (n=4) lub 0,1 mg/kg mc. (n=6) lorazepamu średni całkowity klirens w zależności do masy ciała zmniejszył się o 80% w porównaniu z dorosłymi, końcowy okres półtrwania był 3-krotnie wydłużony, a objętość dystrybucji zmniejszyła się o 40% u noworodków z asfiksją w porównaniu z dorosłymi. Wszystkie noworodki były po ≥ 37 tygodni ciąży.

Nie stwierdzono istotnych różnic w klirensie w zależności do masy ciała u dzieci, młodzieży i dorosłych, związanych z wiekiem, u 50 dzieci w wieku 2,3-17,8 lat. Analizy farmakokinetyki

populacyjnej u pacjentów pediatrycznych (z wyjątkiem noworodków) również wskazywały podobną farmakokinetykę jak u dorosłych.

Wpływ wieku/Pacjenci w podeszłym wieku

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki od 1,5 do 3 mg lorazepamu, średni całkowity klirens lorazepamu zmniejszył się o około 20% u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi dorosłymi.

Wpływ płci

Płeć nie ma wpływu na farmakokinetykę lorazepamu.

Niewydolności nerek

Badania farmakokinetyki pojedynczej dawki u pacjentów ze stopniem niewydolności nerek, od łagodnych zaburzeń do niewydolności nerek, nie wykazały żadnych istotnych zmian we wchłanianiu, klirensie ani wydalaniu lorazepamu. Hemodializa nie miała znaczącego wpływu na farmakokinetykę niezmetabolizowanego lorazepamu, ale zasadniczo usunęła nieaktywny glukuronid z osocza.

Choroby wątroby

Nie zgłaszano zmian klirensu lorazepamu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (tj. zapalenie wątroby, marskość poalkoholowa).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie dotyczy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy (E1520)

Makrogol 400

Alkohol benzylowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak danych dotyczących zgodności, tego produktu nie wolno mieszać z innymi lekami, poza wymienionymi w punkcie 4.2.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 18 miesięcy.

Stabilność po rozcieńczeniu:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez godzinę w temperaturze 2-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania/rozcieńczania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania podczas stosowania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu/pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Lorabex jest pakowany w ampułki z bezbarwnego szkła typu I, o pojemności 2 ml. Każda ampulka zawiera 1 ml roztworu.

Ampułki są umieszczone na tackach z PVC, uszczelnionych przezroczystą folią z PE, w tekturowym pudełku wraz z ulotką.

Tekturowe pudełko zawiera 5 lub 10 ampulek po 1 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Lorabex jest lekko lepki po schłodzeniu.

Podanie domięśniowe:

W celu łatwiejszego podania domięśniowego zaleca się rozcieńczenie równą objętością zgodnego roztworu, takiego jak 0,9% roztwór chlorku sodu, 5% roztwór glukozy lub woda do wstrzykiwań. Produkt Lorabex można również podawać w postaci nierozcieńczonej, jeśli jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym.

Podanie dożylnie:

W przypadku podawania dożylnego produkt Lorabex należy zawsze rozcieńczyć równą objętością jednego z następujących rozcieńczalników: 0,9% roztwór chlorku sodu, 5% roztwór glukozy lub woda do wstrzykiwań.

Szybkość wstrzyknięcia nie powinna przekraczać 2 mg/min.

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć pod kątem przebarwień i obecności cząstek stałych.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania do podania dożylnego

Pobrać do strzykawki odpowiednią ilość produktu Lorabex, a następnie odpowiednią objętość rozcieńczalnika. Cofnąć lekko tłok strzykawki, aby zapewnić dodatkową przestrzeń mieszania. Natychmiast wymieszać zawartość, kilkakrotnie obracając strzykawkę, aż do uzyskania jednorodnego roztworu. Nie wstrząsać energicznie, aby nie dopuścić do powstania pęcherzyków powietrza.

Produktu Lorabex nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi w tej samej strzykawce. Nie stosować, jeśli roztwór zabarwił się lub pojawił się osad (patrz punkt 4.2).

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26809

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.12.2021 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27.03.2025 r.