

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ATIVAN EXPIDET® 1 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF TERKİBİ

**Etkin madde:** Her tablet 1 mg lorazepam içerir.

#### **Yardımcı maddeler:**

Ürün sığır kaynaklı jelatin içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet - Dondurularak kurutulmuş (Hızlı çözünen dozaj formülasyonu)

Beyaz veya kirli beyaz renge dondurularak kurutulmuş tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

1. Anksiyete şikayetlerinin giderilmesi veya anksiyete semptomları veya depresif semptomlara bağlı anksiyetenin kısa süreli tedavisinde. ATIVAN EXPIDET yalnızca ilaçsız tedaviden cevap alınmadığı ve rahatsızlığın ağır seyrettiği, kişiyi iş göremez hale getirdiği veya aşırı sıkıntıya soktuğu durumlarda kullanılmalıdır. Günlük hayatın stresine bağlı anksiyete veya gerginlik genelde anksiyolitik kullanımını gerektirmez.
2. Birkaç ilaç ile tedavinin gerekli olduğu psikotik durumlara ve ağır depresyona bağlı anksiyetede.
3. Cerrahi premedikasyon.
4. Kanser kemoterapisine bağlı mide bulantısı ve kusmanın profilaktik ve semptomatik tedavisi için standart antiemetik ilaçlarla tedaviye ilave olarak.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Anksiyete tedavisi için ortalama günlük doz, 2-3 kez bölünerek verilen 2-3 mg'dır, ancak günlük doz 1-10 mg arasında değişebilir. En yüksek doz yatmadan önce alınmalıdır.

Anksiyete veya geçici stresten kaynaklanan uykusuzluk için günde 0,5-4 mg'lık tek doz, genellikle yatma vaktinde verilebilir.

Cerrahi premedikasyon için, 2-4 mg dozun cerrahi işlemde bir gece önce ve/veya 1-2 saat önce verilmesi tavsiye edilir.

Kanser kemoterapisinden önce kullanılan standart antiemetik ilaçlara ilave olarak önerilen doz, kemoterapiden önceki gece yatarken 1 mg ve/veya kemoterapiden 1 saat önce 1 mg'dır ve eğer gerekirse kemoterapiden 6 ve 12 saat sonra tekrarlanır.

#### **Uygulama şekli**

ATIVAN EXPIDET oral yolla alınır. Tablet tükürükle temas ettiği zaman hızla erir ve susuz yutulabilir. Dozaj ve tedavi süresi kişiye göre ayarlanmalıdır. Tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalı ve mümkün olan en düşük doz yazılmalıdır. Genellikle, tedavi süresi doz azaltılması dahil, 2 veya 3 ayı aşmamalıdır. Tedavi süresi, terapiye devam etme ihtiyacı tekrar değerlendirilmeden uzatılmamalıdır. Yoksunluk semptomları ve nüks riski tedavinin aniden kesilmesi ile yükselir; bu yüzden ATIVAN EXPIDET kademe kademe kesilmelidir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalar sık sık kontrol edilmeli ve doz hastanın verdiği cevaba göre dikkatlice ayarlanmalıdır. Bu hastalarda düşük doz yeterli olabilir.

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalar için spesifik doz önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

#### **Pediyatrik Popülasyon:**

ATIVAN EXPIDET'in 12 yaşından küçük çocuklardaki güvenlilik ve etkisi saptanmamıştır ve kullanımı tavsiye edilmez.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı ve halsiz hastalarda, dozun ihtiyaca ve toleransa göre ayarlanması için başlangıç dozu olarak günde 1-2 mg'ın bölünerek verilmesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Uyku apnesi sendromu
- Ciddi solunum yetmezliği
- Benzodiyazepinlere veya ilacın içerdiği diğer maddelere karşı aşırı hassasiyet
- Myasthenia gravis
- Ciddi karaciğer yetmezliği
- Akut dar açılı glokom
- Gebelik ve laktasyon

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### **Opioidlerin Birlikte Kullanımı Nedeniyle Oluşan Risk**

ATIVAN EXPIDET ile beraber opioid kullanılması; sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüme neden olabilir. Bu riskler nedeniyle, benzodiyazepinler gibi sedatif ilaçların veya Opioidlerle ATIVAN EXPIDET'in birlikte verilmesi, alternatif tedavi seçeneklerinin mümkün olmadığı hastalarda düşünülmelidir.

Eğer; ATIVAN EXPIDET'in opioidlerle birlikte kullanımına karar verilmişse etkili olan en düşük doz kullanılmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Hastalar solunum depresyonu ve sedasyon belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Bu bakımdan, hastaları ve hasta bakıcıları (uygun durumlarda) bu semptomların farkında olmaları konusunda bilgilendirmeniz şiddetle tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.5)

ATIVAN EXPIDET de dahil olmak üzere benzodiyazepin kullanımı, ölümcül solunum depresyonuna yol açabilir.

Benzodiyazepin kullanımı ilgili ciddi anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar raporlanmıştır. İlk veya sonraki benzodiyazepin dozunu aldıktan sonra dil, glottis veya gırtlakta anjiyoödem vakaları bildirilmiştir. Benzodiyazepin alan bazı hastaların dispne, boğaz kapanması, bulantı ve kusma gibi ek semptomları olmuştur. Bazı hastalara acil serviste tıbbi müdahale gerekmiştir. Anjiyoödem dil, glottis veya gırtlaktaysa, nefes yolu tıkanıklığına neden olabilir ve ölümcül olabilir.

Benzodiyazepin tedavisinden sonra anjiyoödem gelişen hastalar tekrardan bu ilacı kullanmamalıdır.

ATIVAN EXPIDET tedavisine devam edilirken düzenli kontrol önerilir. Diğer benzodiyazepinler gibi anksiyete semptomları tedavisi kısa dönemli olmalıdır. Buna ek olarak, anksiyete ve gerilimlerin günlük yaşamla ilgili olaylarla ilişkilendirilmesi durumunda, anksiyolitiklere başvurmak genellikle gereksizdir.

Alkol ve uyuşturucu bağımlılığı gibi bağımlılığa yatkın olan kişilerde, bu hastaların alışkanlık ve bağımlılığa yatkınlığı nedeniyle tedaviden mümkünse tamamen kaçınılmalıdır.

ATIVAN EXPIDET, primer depresif semptomların tedavisinde ya da psikolojik hastalıkların primer tedavisinde kullanılmamalıdır.

### **Tolerans**

Birkaç hafta tekrarlanan kullanımdan sonra, benzodiyazepinlerin hipnotik etkilerinde bir miktar azalma olabilir.

Hastalar, benzodiyazepin tedavisi sırasında alkolün ve merkezi sinir sistemini baskılayan diğer tıbbi ürünlerin toleransının azalacağı ve bu nedenle bu tür maddelerin kullanımının azaltılması veya hiç kullanılmaması gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

### **Bağımlılık -Tedavinin aniden askıya alınmasının ardından yoksunluk belirtileri**

Benzodiyazepin kullanımı fiziksel veya psikolojik bağımlılık yapabilir.

Bağımlılık riski, doz ve kullanım süresine bağlı olarak artar. Geçmişinde kişilik bozukluğu, alkol, uyuşturucu veya ilaç bağımlılığı olan hastalarda bu risk daha yüksektir. ATIVAN EXPIDET'in kısa süreli ve uygun dozda kullanımında bağımlılık potansiyeli düşük, yüksek doz ve uzun süreli kullanımda ise yüksektir. Genellikle benzodiyazepinler kısa süreli periyotlarda (örn: 2-4 hafta) kullanılmak üzere reçetelenmelidirler. Lorazepam kullanımına uzun süreli devam edilmesi önerilmemektedir.

Yoksunluk semptomları (örneğin, tekrar eden insomnia), önerilen dozların bırakılmasının ardından bir hafta kadar kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. Tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalı ve uzun süreli tedaviden sonra kademeli bir dozaj azaltılması programı uygulanmalıdır.

Eğer fiziksel bağımlılık meydana gelirse, tedaviye aniden son verilmesi ile yoksunluk semptomları oluşabilir. Bu semptomlar baş ağrısı, kas ağrısı, aşırı kaygı, gerginlik, huzursuzluk, konfüzyon, sinirlilik, rebound fenomeni, disfori, sersemlik, bulantı, ishal, iştahsızlık olabilir.

Ciddi vakalarda gerçeklik kaybı, depersonalizasyon, hiperakuzi, ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma; ışığa, sese ve fiziksel temasa aşırı duyarlılık; halüsinasyonlar / deliryum; epileptik nöbetler veya konvülsiyonlari gibi semptomlar görülebilir. Konvülsiyonlar / epileptik nöbetler, önceden var olan epileptik bozukluğu olan veya antidepresanlar gibi konvülsif eşiği düşüren başka ilaçlar alan hastalarda daha yaygın olabilir.

Diğer belirtiler; depresyon, uykusuzluk, terleme, kalıcı kulak çınlaması, istemsiz hareketler, kusma, parestezi, algısal değişiklikler, karın ve kas krampları, titreme, miyalji, ajitasyon, çarpıntı, taşikardi, panik atak, vertigo, hiperrefleksi, kısa süreli hafıza kaybı, hipertermi.

Tekrar gelişen insomnia ve anksiyete: Benzodiyazepin tedavisi gerektiren semptomların tedavinin bırakılması ile birlikte geçici olarak daha şiddetli şekilde ortaya çıkmasıdır. Buna duygudurum değişiklikleri, kaygı, huzursuzluk veya uyku bozuklukları dahil diğer reaksiyonlar eşlik edebilir.

Özellikle daha ciddi olan yoksunluk semptomları uzun süre yüksek doz alan hastalarda daha sık görülür. Bununla birlikte, yoksunluk semptomları benzodiyazepinin sürekli terapötik düzeyde alınmasına özellikle aniden son verilmesini takiben de meydana gelebilir. Yoksunluk semptomlarının oluşma riski aniden kesilme ile daha fazla olduğundan, ilaç kademe kademe kesilmelidir.

Hastalara, ilacın dozunu arttırmadan veya azaltmadan önce, kullanımı kesmeden önce doktorlarına danışmaları önerilmelidir.

Benzodiyazepinlerin sedatif etkilerine toleransın geliştiğine dair kanıtlar vardır.

ATIVAN EXPIDET, özellikle uyuşturucu ve / veya alkol bağımlılığı geçmişi olan hastalarda, bağımlılık potansiyeline sahip olabilir.

### **Tedavi Süresi**

Endikasyona bağlı olarak tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır (bkz. Bölüm 4.2), ancak uykusuzluk için dört haftayı, anksiyetede bırakma süresi de dahil olmak üzere sekiz, on iki haftayı geçmemelidir. Hastanın durumu değerlendirilmeden tedavi süresi daha fazla uzatılmamalıdır.

Tedaviye başladığında hastayı tedavinin sınırlı süreli olacağı konusunda bilgilendirmek ve dozajın aşamalı olarak nasıl azaltılacağını kesin olarak açıklamak faydalı olabilir.

Ayrıca, ilaç kesilirken ortaya çıkabilecek semptomlarda anksiyeteyi en aza indirmek için hastanın rebound fenomeni olasılığının farkında olması önemlidir.

### **Amnezi**

Benzodiyazepinler anterograd amnezi veya hafıza bozukluklarına neden olabilir. Bu durum, ürünün alınmasından birkaç saat sonra ortaya çıkar ve bu nedenle, riski azaltmak için hastaların 7-8 saat kesintisiz uyuyacaklarından emin olmaları gerekir (bkz. Bölüm 4.8).

### **Psikiyatrik ve Paradoksal Reaksiyonlar**

Benzodiyazepin kullanımı sırasında, huzursuzluk, anksiyete, sinirlilik, saldırganlık, delüzyon, öfke, kabuslar, halüsinasyonlar, psikoz, davranış değişiklikleri, anksiyete durumu, düşmanlık, uyarılma, uyku bozuklukları / uykusuzluk, cinsel dürtü, sedasyon, yorgunluk, uyuşukluk, ataksi,

konfüzyon, depresyon, gizli depresyonun ortaya çıkması, sersemlik, libidodaki değişiklikler, iktidarsızlık, orgazm azalması gibi paradoksal reaksiyonlar zaman zaman rapor edilmiştir. Bunlar meydana gelirse, tıbbi ürünün kullanımı kesilmelidir. Bunların, çocuklarda ve yaşlılarda ortaya çıkma olasılıkları daha yüksektir.

Anksiyete ve uykusuzluk, bir dizi başka hastalığın belirtileri olabilir. Bu nedenle, bu bozuklukların altında yatan fiziksel ya da zihinsel koşullardan kaynaklanabileceği dikkate alınmalıdır.

### **Spesifik Hasta Grupları**

12 yaşın altındaki çocuklarda kullanım etkililiği ve güvenliliği henüz belirlenmemiştir. Benzodiyazepinler, gerçek tedavi ihtiyacını dikkatle değerlendirmeden çocuklara verilmemelidir; tedavinin süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır.

Psikotropik ilaçlara değişken reaktivite nedeniyle, yaşlı veya düşkün hastalar veya serebral organik modifikasyonları olanlar (tüm aterosklerotik modifikasyonların üzerinde) düşük dozlarla tedavi edilmelidir veya hiç tedavi edilmemelidir (bakınız bölüm 4.2). Yaşlı veya düşkün hastalar ATIVAN EXPIDET'in etkilerine karşı daha duyarlı olabilir, bu nedenle bu hastalar sıklıkla izlenmeli ve dozları hasta yanıtına göre dikkatlice ayarlanmalıdır. Solunum depresyonu riski nedeniyle, kalp yetmezliği, düşük kan basıncı, solunum fonksiyon bozukluğu, kronik solunum yetmezliği, KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), uyku apnesi sendromu olan hastalarda aynı önlem alınmalıdır. Bu hastalar ATIVAN EXPIDET ile tedavi sırasında düzenli (diğer benzodiyazepinler ve diğer psikotrop ilaçlar için önerildiği şekilde) olarak izlenmelidir.

Arteriyel hipotansiyon nadir görülen bir olay olmasına rağmen, kan basıncındaki ani düşüşlerin kardiyovasküler veya serebrovasküler komplikasyonlara sebep olabileceği hastalarda benzodiyazepinler dikkatli kullanılmalıdır.

Ensefalopati gelişimini hızlandırabileceğinden ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda benzodiazepin gelişimi endike değildir. ATIVAN EXPIDET, şiddetli karaciğer yetmezliği ve / veya ensefalopatisi olan hastalarda kullanılmamalıdır, çünkü tüm benzodiyazepinler gibi hepatik ensefalopati gelişimini destekleyebilir

Benzodiyazepinler, psikotik hastalığın primer tedavisi için önerilmez. Benzodiyazepinler, depresyonla veya depresyonla ilişkili anksiyete tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır (bu tür hastalarda intihar beklenebilir); bu hastalarda, yüksek dozlarda ATIVAN EXPIDET verilmesinden kaçınılmalıdır.

ATIVAN EXPIDET de dahil olmak üzere benzodiyazepinlerin kullanımı sırasında önceden var olan bir depresyon ortaya çıkabilir veya daha da kötüleşebilir. Benzodiyazepin kullanımı, depresif hastalarda intihar eğilimlerini ortaya çıkarabilir, yeterli antidepresan tedavisi olmadan kullanılmamalıdır.

Benzodiyazepinler, uyuşturucu ya da alkol bağımlılığı öyküsü olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Tüm merkezi sinir sistemi depresanlarında olduğu gibi, benzodiyazepin kullanımı ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda ensefalopatiyi hızlandırabilir.

Uzun süreli bir tedavi sırasında ya da böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastaları tedavi ederken, kan profilini ve böbrek ve / veya karaciğer fonksiyonlarını sık sık izlemeniz önerilir.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz hastanın yanısına göre dikkatlice ayarlanmalıdır.

Anksiyete ile birlikte gelişen gastrointestinal veya kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda, ATIVAN EXPIDET, gastrointestinal veya kardiyovasküler bileşenlerin tedavisinde önemli bir fayda göstermemiştir.

Yaşlı hastalar

Lorazepam, bu popülasyonda ciddi sonuçları olan düşme riskini arttırdığından sedasyon ve / veya kas iskelet sistemi zayıflığı riski nedeniyle yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlı hastalara daha düşük doz verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Bir yıldan uzun bir süre boyunca 6 mg / kg / gün doz ile lorazepam ile tedavi edilen sıçanlarda, yemek borusunun dilatasyonu gözlemlenmiştir. Etkisi olmayan maksimum dozaj 1,25 mg / kg / gündür (insanda 10 mg / gün olan maksimum terapötik dozajın yaklaşık 6 katına eşit).

Bu etki, olay ilk gözlemlendiğinden itibaren 2 ay içerisinde tedavinin kesilmesi ile ancak geri döndürülebilir. Klinik önemi bilinmemektedir. Her durumda, ATIVAN EXPIDET'in yaşlı hastalarda uzun süreli kullanımında çok dikkatli olunmalıdır; Ek olarak, üst gastrointestinal sistemi etkileyen olası bozuklukları izlemek için sık sık araştırma yapılması gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Diğer psikotrop ilaçlarla birlikte kullanımında etkileşim nedeniyle oluşabilecek, beklenmeyen ve istenmeyen etkilerden kaçınmak amacıyla doktor tarafından özel bir dikkat ve izleme gerektirir.

Alkol ile beraber kullanımından kaçınılmalıdır. Ürün alkolle birlikte kullanıldığında sedatif etkileri artabilir. Bu, araç ve makine kullanma yeteneğini etkiler.

Merkezi sinir sistemi (MSS) depresanları ile birlikte kullanım; Solunum depresyonu da dahil olmak üzere, MSS depresyonu etkisi, opioidler, alkol, barbitüratlar, antipsikotikler (nöroleptikler), sedatif/hipnotik, anksiyolitikler, antidepresanlar, narkotik analjezikler, antikonvülsanlar ve anestezipler ve sedatif antihistaminikler ile ilacın birlikte kullanıldığı durumlarda artmış olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Özellikle, benzodiyazepinler gibi sedatif etkili ilaçların veya ATIVAN EXPIDET gibi ilaçların opioidlerle birlikte kullanılması, MSS depresan etkisini arttıracığından dolayı sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüm riskini artırır. Birlikte kullanımın dozajı ve süresi sınırlı olmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Narkotik analjezik alınması durumunda, psikişik bağımlılığın artmasına neden olan öfori artışı oluşabilir.

Lorazepam, klozapin ile beraber kullanıldığında belirgin sedasyon, aşırı tükürük salgılanması ve ataksi gelişebilir.

Lorazepam, valproat ile beraber kullanıldığında plazma konsantrasyonlarında artma ve lorazepamın klirensinde azalma olabilir. Valproat, lorazepamın glukuronizasyonunu inhibe edebilir (sonuç olarak daha yüksek serum konsantrasyonlarına sebep olur ve sersemlik riskini

arttırır); Valproat ile birlikte kullanıldığında lorazepam dozu yaklaşık olarak %50 oranında azaltılmalıdır.

Sodyum oksibat ve baklofen gibi kas gevşeticiler de lorazepamın sedatif etkisini artırabilir.

Kafein; ATIVAN EXPIDET'in sedatif ve anksiyolitik etkilerini azaltabilir

Lorazepam, probenesid ile beraber alındığında artan yarılanma ömrüne ve azalan toplam klirens bağli olarak daha hızlı etki eder veya etkinliği daha uzun süre devam eder. Probenesid ile birlikte kullanıldığında lorazepam dozu yaklaşık olarak %50 oranında azaltılmalıdır.

Teofilin veya aminofilin kullanımı lorazepam dahil benzodiyazepinlerin sedatif etkilerini azaltabilir.

Özellikle sitokrom P450 olmak üzere, bazı karaciğer enzimlerini belirgin olarak inhibe eden enzimler, benzodiyazepinlerin aktivitesini artırabilir. Lorazepam gibi sadece konjugasyon yolu ile metabolize olan benzodiyazepinlerde bu etkileşim daha az oranda görülür.

ATIVAN EXPIDET'in metabolizmasında sitokrom P-450 sisteminin rol oynadığı görülmemiştir ve pek çok benzodiyazepin P-450 sistemini içeren farmakokinetik etkileşimler ATIVAN EXPIDET ile gözlenmemiştir.

Lorazepam, lokzapin ile beraber verildiğinde aşırı dalgınlık, solunum hızında belirgin ölçüde azalma ve bir hastada hipotansiyon bildirilmiştir.

*Laboratuvar test etkileşimleri:* ATIVAN EXPIDET kullanımı ile laboratuvar testleri arasında etkileşim tespit edilmemiş veya bildirilmemiştir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi D'dir.

##### **Gebelik dönemi**

Lorazepamın gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. ATIVAN EXPIDET gerekli olmadıkça, hastaya olan yararının bebeğe olan riskinden fazla olduğu doktor tarafından belirtilmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Lorazepam gebelik süresince kullanılmamalıdır. Hamilelik sırasında benzodiyazepin kullanımı ölümcül zararlara neden olabilir.

Birçok çalışmada, gebeliğin ilk üç ayında, anksiyolitiklerin (klordiazepoksit, diazepam, meprobamat) kullanımı ile ilişkili doğuştan malformasyon riski artışı öngörülmüştür. Bu nedenle, hamileliğin ilk üç ayında benzodiyazepin kullanmaktan kaçınılmalıdır.

İnsanlarda göbek kordonu kan numuneleri, benzodiyazepinlerin ve glukuronid metabolitlerinin plasenta ile taşındığını göstermiştir. Zorunlu medikal sebeplerle hamileliğin geç fazlarında veya doğum sırasında yüksek dozlarda uygulandıysa yeni doğan üzerinde etkiler beklenebilir. Gebeliğin son döneminde veya doğum sırasında benzodiyazepin kullanan annelerin yeni doğmuş bebeklerinde hipoaktivite, hipotoni, hipotermi, orta düzeyde solunum güçlüğü, apne, beslenme problemleri ve soğuğa karşı metabolik yanıtta bozukluk gibi semptomlar görülmüştür.

Ayrıca gebeliğin son aşamalarında kronik olarak benzodiyazepin alan annelerin bebekleri fiziksel bağımlılık geliştirmiş olabilirler ve postnatal periyotta yoksunluk semptomları geliştirme riski altında olabilirler.

Yenidoğanlarda lorazepamın glukronid metabolitinin 7 gün boyunca idrarda tespit edilebilir olmasından dolayı ATIVAN EXPIDET'in konjugasyonunun yavaş olduğu anlaşılmaktadır.

ATIVAN EXPIDET'in glukronidasyonu yarışmalı olarak bilirubin konjugasyonunu inhibe edebilir; bu durum yeni doğan bebeklerde hiperbilirubinemiye neden olabilir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

ATIVAN EXPIDET gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır / yol açtığından şüphelenilmektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrol kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadın benzodiyazepinler ile tedaviye başlamadan önce hamilelik olasılığı dikkate alınmalıdır. ATIVAN EXPIDET, çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadına reçetelenmişse, hamilelik planlıyorsa veya hamile olabileceğinden şüpheleniyorsa, doktorunu bilgilendirmesi konusunda uyarılmalıdır. Böylece doz ayarlaması planlanabilir.

Ürün çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadına reçete edilmişse, hamile kalmayı planlıyorsa veya hamile olduğundan şüpheleniyorsa, ürünün kesilmesi için doktoruna başvurması konusunda uyarılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Benzodiyazepinler anne sütüne geçtiği için emziren kadınlara uygulanmamalıdır, ATIVAN EXPIDET, hastaya olan yararının bebeğe olan riskinden fazla olduğu doktor tarafından belirtilmedikçe emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Benzodiyazepin alan emziren annelerin bebeklerinde sedasyon ve emme refleksinde bozulma görülmüştür. Emziren annelerin bebekleri sedasyon ve irritasyon dahil farmakolojik etkiler açısından gözlenmelidir.

### **Üreme yeteneği / fertilité**

Sıçanlara oral yolla 20 mg/kg lorazepamın verilmesi ile yürütülen bir pre-implantasyon çalışması fertilité bozukluğu göstermemiştir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Sedasyon, amnezi, bozulmuş konsantrasyon ve bozulmuş kas fonksiyonu, araç ve makine kullanma kabiliyetini olumsuz yönde etkileyebilir. Yetersiz uyku süresine bağlı olarak, dikkatin zayıflaması olasılığı artabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer merkezi sinir sistemi depresanları alan hastalarda olduğu gibi, hastalar ATIVAN EXPIDET kullanımından dolayı uyuşukluk veya sersemlik meydana gelmediği anlaşılan kadar tehlikeli makine veya motorlu taşıt kullanmamalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers reaksiyonlar aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır:



Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $<1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $<1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $<1/1.000$ ); çok seyrek ( $<1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor):

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor : Trombositopeni, agranülositoz, pansitopeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor : Aşırı duyarlılık reaksiyonları, Anafilaktik / anafilaktoid reaksiyonlar

### **Endokrin hastalıkları**

Bilinmiyor : Uygunsuz ADH salgılanması sendromu

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor : Hiponatremi, iştahta değişiklikler

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın : Depresyon, önceden var olan depresif durumlar ortaya çıkabilir

Yaygın olmayan : Libido azalması, libido'daki değişiklikler

Bilinmiyor : Öfori, intihar düşünceleri / intihar girişimleri, psikoz, davranış değişiklikleri, ajitasyon, saldırganlık; öfke patlamaları, disinhibisyon, benzodiyazepin bağımlılığı, zihinsel bağımlılık, fiziksel bağımlılığın gelişimi, uyku bozuklukları, kabuslar, halüsinasyonlar, hayal kırıklığı, oryantasyon bozukluğu, sinirlilik, duyguların inhibisyonu, huzursuzluk

### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Çok yaygın : Gün boyunca uyuşukluk

Yaygın : Ataksi, konfüzyon

Bilinmiyor : Koma, ekstrapiramidal semptomlar, titreme, dizartri, konuşma güçlüğü, baş ağrısı, epileptik nöbet / kriz, otonomik atak, amnezi, anterograd amnezi, dikkat /konsantrasyon bozukluğu, azalmış canlılık, denge bozuklukları, yerinde duramama

### **Göz hastalıkları:**

Bilinmiyor :Görme bozuklukları (diplopi ve bulanık görme dahil), göz fonksiyonu bozuklukları

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları:**

Bilinmiyor : Vertigo

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor : Hipotansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor : Solunum depresyonu<sup>B</sup>, apne, uyku apnesinin kötüleşmesi, obstrüktif akciğer hastalığının kötüleşmesi

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan : Mide bulantısı

Bilinmiyor : Kabızlık, çeşitli gastrointestinal bozukluklar

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Bilinmiyor : Sarılık

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor : Anjiyoödem, çok şiddetli reaksiyonlar da dahil olmak üzere dermatolojik semptomlar, alerjik cilt reaksiyonları, alopesi

#### **Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın : Kas zayıflığı

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor : İdrar retansiyonu

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın : Yorgunluk

Bilinmiyor : Rebound fenomeni, yoksunluk semptomları, hipotermi

#### **Araştırmalar**

Bilinmiyor : Bilirubin yükselmesi, hepatik transaminaz yükselmesi, artmış alkalen fosfataz

\*MSS üzerindeki benzodiyazepin etkileri doza bağımlıdır ve yüksek dozlarda daha şiddetli MSS depresyonu meydana gelir.

β Benzodiyazepinlerle solunum depresyonu derecesi doza bağlıdır ve daha yüksek dozlarda daha şiddetli depresyon meydana gelir.

#### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Diğer benzodiyazepinlerde olduğu gibi, MSS'ni depreşe eden ajanlarla (alkol dahil) kombine edilmediği sürece, doz aşımının yaşamı tehdit edici olması beklenmez.

Pazarlama sonrası deneyimler, ATIVAN EXPIDET ile doz aşımının ağırlıklı olarak alkol ve / veya diğer ilaçlarla birlikte kullanım sonrası gerçekleştiğini göstermektedir. Herhangi bir tıbbi ürün ile doz aşımı tedavisinde, birden fazla ajanın alınmış olabileceği akılda tutulmalıdır.

Oral benzodiyazepinler ile oral aşırı doz alımından hemen sonra eğer bilinci yerinde ise hasta kusturulmalıdır (1 saat içinde). Bilinci bulanık ya da semptomatik hastalarda havayolu konrunarak gastrik lavaj uygulanmalıdır. Bu uygulamalardan sonra hastaya genel destekleyici tedavi uygulanarak hayati bulgular izlenmeli ve hasta yakın takip edilmelidir. Aspirasyon riski varsa hasta kusturulmamalıdır.

Lorazepamın diyalizi güçtür. ATIVAN EXPIDET'in inaktif metaboliti olan lorazepam glukronid yüksek oranda diyaliz edilebilir. Eğer midenin boşaltılması avantajlı değilse aktif kömür, absorpsiyonun azaltılmasında etkili olabilir.

Yoğun bakımda solunum ve kardiyovasküler fonksiyonların dikkatle izlenmesi gerekir.

Aşırı dozda benzodiyazepin alımı kendini genellikle uyuşukluktan komaya kadar değişebilen merkezi sinir sistemi depresyonu ile belli eder. Hafif vakalardaki semptomlar uyuşukluk, zihin bulanıklığı, letarji, disartriye içerir. Daha ciddi vakalarda; intihar amacıyla çok miktarda alındığında veya diğer merkezi sinir sistemi depresanları veya alkol ile birlikte alındığında semptomlar ataksi, hipotansiyon, hipotoni, solunum güçlüğü, hipnoz, paradoksal reaksiyonlar, MSS baskılanması, kardiyovasküler baskılanma, solunum baskılanması, 1. ila 3. derece koma ve ölümdür.

Benzodiyazepin antagonisti flumazenil, benzodiyazepin aşırı dozu nedeniyle hastaneye yatan hastalara yararlı olabilir. Özellikle uzun süre benzodiyazepin kullananlarda ve sıklıkla antidepresanların aşırı dozajında hekim flumazenil tedavisinde oluşabilecek konvülsiyon riskinden haberdar olmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapotik grup: Anksiyolitikler, benzodiyazepin türevleri  
ATC Kodu: N05BA06

Etki mekanizması:

Lorazepam bir benzodiyazepindir. Diğer benzodiyazepinler gibi ATIVAN EXPIDET’de uygulanan doz ile orantısal olarak anksiyolitik, sedatif ve hipnotik özelliklere sahiptir.

Benzodiyazepinlerin kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Benzodiyazepinler farklı mekanizmalar üzerinden etki etmektedir. Benzodiyazepinler etkilerini muhtemelen, merkezi sinir sistemi içindeki spesifik reseptörlere bağlanarak veya gama-aminobutirik asit aracılığı ile oluşan sinaptik veya presinaptik inhibisyonu arttırarak veya direkt olarak aksiyon potansiyelini tetikleyen mekanizmayı etkileyerek gösterirler.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel Özellikler:**

Expidet tablet “dondurularak kurutulmuş” doz formudur. Tükürükle temas ettiği zaman hızlı dissolüsyon karakteristikleri gösterir ve bu sayede susuz yutulabilir.

#### Emilim:

Lorazepam oral olarak verildiğinde hızla emilir. Doruk plazma konsantrasyonuna alındıktan yaklaşık 2-3 saat sonra ulaşır.

#### Dağılım:

Klinik konsantrasyonlardaki lorazepam, serum proteinlerine yaklaşık %90 oranında bağlanır. 6 aya kadar oral uygulamayı takiben ATIVAN EXPIDET’in fazla birikimine ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca, aynı koşullar altında ilaç metabolize edici enzimlerin indüksiyonu için herhangi bir gösterge de bulunmamaktadır.

#### Biyotransformasyon:

Lorazepam başlıca glukuronik asit ile konjugasyon sonucu inaktif glukuronide dönüşerek metabolize olur. ATIVAN EXPIDET’in glukuronitlerinin hayvanlarda gösterilebilir bir MSS aktivitesi bulunmamaktadır ve aktif metabolit üretilmemektedir.

### Eliminasyon:

Konjuge olmamış lorazepamın insan plazmasındaki eliminasyon yarılanma ömrü 12-16 saattir. Dozun %70-75'i glukuronid olarak idrarla atılır. Lorazepam belirgin derecede hidroksilasyon göstermez ve sitokrom P450 sisteminin N-dealkilasyon enzimleri için bir substrat değildir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Lorazepamın plazma düzeyleri verilen doz ile orantılıdır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Genç ve yaşlı hastalardaki karşılaştırmalı çalışmalar, ATIVAN EXPIDET'in farmakokinetiğinin yaşa bağlı olarak değişmediğini göstermiştir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda (örneğin, hepatit, alkolik siroz) emilim, dağılım, biyotransformasyon ve atımda herhangi bir değişiklik rapor edilmemiştir.

Diğer benzodiyazepinlerde olduğu gibi, lorazepamın farmakokinetiği böbrek yetmezliği ile değişebilir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Toksikoloji**

ATIVAN EXPIDET, DL50 ile (oral uygulama için), çok düşük bir akut toksisite göstermiştir: fare > 3000 mg / kg; sıçan > 5000 mg / kg; köpek > 2000 mg / kg'a eşit.

Farelerde ve köpeklerde akut ve kronik toksisite üzerine birçok test yapılmıştır. Vücut ağırlığına göre, insanda günlük bir terapi olarak belirlenenlerden binlerce kat daha yüksek olan dozlar kullanılmıştır.

ATIVAN EXPIDET, çok düşük bir toksisiteye sahip olduğunu göstermiştir. Histopatolojik, oftalmolojik ve hematolojik testler, idrar ve serum analizi, bazal metabolizma testleri, çok yüksek dozların önemli biyolojik değişikliklere neden olmadığına işaret etmiştir.

#### **Teratojenite**

Tavşanlarda, sıçanlarda ve farelerde yapılan birçok test lorazepamın teratojenik etkisini göstermemiştir.

#### **Kanserojenite, mutajenite**

Oral ATIVAN EXPIDET ile yapılan 18 aylık bir çalışma sırasında sıçanlarda ve farelerde kanserojenik potansiyele dair bir kanıt ortaya çıkmamıştır. ATIVAN EXPIDET'in Drosophila melanogaster üzerindeki mutajenik aktivitesi üzerine yapılan bir çalışma, bu ajanın mutasyonel olarak etkin olmadığını göstermiştir.

#### **Doğurganlığın bozulması**

Sıçanlarda ön implantasyon çalışması oral Tavor ile doğurganlıkta hiçbir bozulma göstermeyen 20 mg / kg dozda gerçekleştirildi.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Jelatin

Mannitol

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilen geçimsizlik bulunmamaktadır.

**6.3. Raf ömrü**

36 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altında ve kuru yerde muhafaza ediniz.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/ PVDC Alüminyum folyo blister ambalaj

**6.6. Beşerî tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Pfizer PFE İlaçları A. Ş.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106

Şişli / İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

28.12.1999 - 107/19

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 28.12.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 05.07.2012

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

18.11.2020