

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lorazepam Macure 4 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 4 mg lorazepam. En ampull med 1 ml innehåller 4 mg lorazepam.

Hjälpämnen med känd effekt

En ml innehåller 21 mg bensylalkohol, 840 mg propylenglykol och 189 mg polyetylglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

En klar, färglös eller nästan färglös hyperton lösning, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Lorazepam Macure är avsett för vuxna och ungdomar äldre än 12 år:

- Som premedicinering inför kirurgiska ingrepp eller diagnostiska procedurer.
- För symtomlindrande behandling vid ångestsjukdomar och spänningar hos patienter som av någon anledning inte kan ta läkemedel oralt.

Lorazepam Macure är avsett för vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder:

- För behandling av status epilepticus.

4.2. Dosering och administreringssätt

Dosering

Premedicinering

För största möjliga positiva effekt ska dosen beräknas utifrån kroppsvikt (den vanliga dosen är 2-4 mg) och administreras enligt följande:

a) Intravenös administrering:

För optimal effekt bör 0,044 mg/kg upp till maximalt 2 mg ges 15-20 minuter före ingreppet/proceduren.

Denna dos (administrerad intravenöst) är tillräcklig för sedering av de flesta vuxna patienter och den bör normalt inte överskridas för patienter som är äldre än 50 år.

Högre doser, upp till 0,05 mg/kg med en maximal dos på 4 mg, kan administreras.

Se till att all nödvändig luftvägsutrustning finns omedelbart tillgänglig innan Lorazepam Macure administreras intravenöst.

b) Intramuskulär administrering:

För optimal effekt bör 0,05 mg/kg upp till maximalt 4 mg administreras minst 2 timmar före det planerade ingreppet/proceduren. Dosen ska justeras individuellt.

För patienter med svår luftvägs- eller hjärt-kärlsjukdom bör dosen minskas.

Vid ingrepp som utförs med lokalbedövning och procedurer där patienten behöver delta kan samtidig smärtstillande behandling vara lämplig.

Dosen bör minskas vid samtidig administrering av andra CNS-hämmande medel.

Lorazepam Macure ska inte blandas med andra läkemedel i samma spruta.

Symtomlindrande behandling vid ångestsjukdomar och spänningar hos patienter som av någon anledning inte kan ta läkemedel oralt

Den rekommenderade initiala dosen är 2-4 mg intravenöst eller intramuskulärt 0,05 mg/kg (intravenös administrering ska vara förstahandsvalet).

Vid behov kan en ny dos ges efter 2 timmar. Så snart de akuta symtomen är under kontroll måste patienten få lämplig behandling för det underliggande tillståndet.

Användning av tabletter med lorazepam kan övervägas om fortsatt behandling med bensodiazepiner behövs.

Status epilepticus

Vuxna: 4 mg intravenöst.

Äldre: Äldre patienter kan svara på en lägre dos. Hälften av en normal vuxendos kan räcka.

Pediatrik population (från 1 månads ålder och över)

0,1 mg/kg intravenöst. Högst 4 mg/dos.

Infusionshastigheten får inte överstiga 2 mg/min.

Om krampanfallet pågår i mer än 10-15 minuter kan läkaren eventuellt fatta beslut om att administrera ytterligare en dos. Högst 2 doser får administreras.

På grund av potentiell risk från ackumulering av hjälpämnen ska den maximala dosen av Lorazepam Macure inte upprepas inom 24 timmar hos barn < 5 år (se varning om hjälpämnen i avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Lorazepam Macure är kontraindicerat för barn under 12 år utom för indikationen status epilepticus där det är kontraindicerat hos nyfödda upp till 1 månads ålder (se avsnitt 4.1, 4.3 och 4.4).

Användning hos äldre och försvagade patienter

Till äldre och försvagade patienter måste den initiala dosen sänkas med omkring 50 %, och därefter ska dosen justeras efter behov och utifrån hur väl den tolereras (se avsnitt 4.4).

Kliniska studier har visat att patienter som är äldre än 50 år får en djupare och förlängd sedering vid intravenös administrering av lorazepam.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Lorazepam Macure är kontraindicerat för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Om Lorazepam Macure används till patienter med nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos om 0,05 mg/kg (maximalt 2 mg).

Administreringssätt

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Behandlingen bör ske i en miljö med möjlighet till hjärt- och andningsövervakning och tillgänglig återupplivningsutrustning. Detta är särskilt viktigt när det gäller spädbarn och äldre patienter. Se avsnitt 4.4.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Lorazepam Macure ska inte administreras intraarteriellt. I likhet med andra injicerbara bensodiazepiner kan en intraarteriell injektion av lorazepam orsaka arteriell spasm, vilket kan leda till gangrän och kan kräva amputation.

Lorazepam Macure är också kontraindicerat för patienter med:

- sömnapné syndrom
- svår andningssvikt
- känd överkänslighet mot bensodiazepiner
- myasthenia gravis
- kraftigt nedsatt leverfunktion.

Lorazepam Macure är kontraindicerat för barn under 12 år utom för indikationen status epilepticus där det är kontraindicerat hos nyfödda (upp till 1 månads ålder).

4.4. Varningar och försiktighet

Intravenös användning

Inför intravenös användning ska lorazepam spädas med en lika stor mängd kompatibel spädningsvätska (se avsnitt 6.6).

Intravenös administrering ska utföras långsamt (lite i taget).

Var noga med att se till att injektionen inte sker intraarteriellt och att ingen perivaskulär extravasation inträffar.

Alkohol

Lorazepam sänker toleransen för alkohol och andra CNS-hämmande ämnen. Patienter bör därför rekommenderas att inte använda Lorazepam Macure alls tillsammans med alkohol, eller att använda en lägre dos.

Alkoholhaltiga drycker ska inte intas förrän minst 24-48 timmar efter att Lorazepam Macure administrerats eftersom bensodiazepiner har en additiv, hämmande effekt på det centrala nervsystemet.

Försämrad reaktions-/prestationsförmåga

Patienter som behandlats med lorazepam bör kvarstå under observation i 24 timmar efter att den sista dosen administrerats.

Om lorazepam används för mindre ingrepp/procedurer inom öppenvården måste patienten ha sällskap av en myndig person vid utskrivning.

Patienten ska instrueras om att inte framföra fordon eller utföra andra aktiviteter som kräver god uppmärksamhet under 24-48 timmar efter administreringen.

Nedsättningen av prestationsförmågan kan kvarstå under en längre tid om patienten är äldre eller på grund av samtidig användning av andra läkemedel, den stress som ingreppet kan innebära eller patientens allmäntillstånd. Patienter ska också förvarnas om att vänta minst åtta timmar med att börja gå omkring efter administreringen av lorazepam, eftersom det annars finns en ökad risk för fallskador.

Endoskopiska undersökningar

Det finns otillräckliga data för att stödja användning av lorazepam vid endoskopiska undersökningar på rörliga patienter.

Om sådana undersökningar utförs på inlagda patienter måste de övervakas på en uppvakningsavdelning efteråt, och kväljningsreflexen måste hämmas genom lokalbedövning innan den endoskopiska undersökningen utförs.

Koma/chock

Det finns inga data som stödjer användning av lorazepam på patienter som befinner sig i koma eller chock.

Samtidig användning med skopolamin

Samtidig användning med skopolamin rekommenderas inte eftersom denna kombination kan leda till en ökad incidens av sedering, hallucinationer och irrationellt beteende.

Status epilepticus

Försiktighet ska iakttas när lorazepam administreras till patienter med status epilepticus, framför allt patienter som har behandlats med andra CNS-hämmande läkemedel eller som är allvarligt sjuka. Risken för andningssvikt eller partiell luftvägsobstruktion måste beaktas. Lämplig återupplivningsutrustning måste vara tillgänglig.

Psykos- och depressionssjukdomar

Lorazepam är inte avsett att användas som primär behandling vid psykossjukdom eller depressiva tillstånd och det ska inte användas som monoterapi för deprimerade patienter. Bensodiazepiner kan verka hämningssupplösande och aktivera suicidala tendenser hos deprimerade patienter.

Långvarig användning av lorazepam

Det finns inga data som stödjer långvarig användning av lorazepam.

Vissa patienter har utvecklat bloddyskrasier under behandling med bensodiazepiner, och hos vissa patienter har förhöjda leverenzymvärden observerats.

Om långvarig behandling anses vara kliniskt nödvändigt bör blodprover och leverfunktionstester utföras regelbundet.

Vid långvarig behandling med bensodiazepiner ska läkemedlet sättas ut gradvis.

Tolerans

Vid upprepad användning av bensodiazepiner under ett flertal veckor kan den sedativa och hypnotiska effekten av läkemedlet avta något. Tolerans för bensodiazepinernas effekt kan utvecklas efter upprepad användning (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Lorazepam rekommenderas inte för patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion.

Om lorazepam används för patienter med nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ska den lägsta effektiva dosen användas eftersom dessa tillstånd kan innebära att effekten varar längre.

Patienter som har nedsatt njur- eller leverfunktion ska övervakas noggrant.

Samma försiktighetsrekommendationer gäller även äldre eller försvagade patienter samt patienter med kronisk andningssvikt.

Akut trångvinkelglaukom

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter med akut trångvinkelglaukom.

Paradoxala reaktioner

Ångest kan vara ett symptom på många andra tillstånd. Därför ska man alltid beakta möjligheten att patientens rapporterade symptom kan vara kopplade till ett underliggande fysiskt eller psykiatriskt tillstånd som det finns mer specifika behandlingar för.

Paradoxala reaktioner har i vissa fall rapporterats i samband med behandling med bensodiazepiner, till exempel rastlöshet, agitation, lättretlighet, aggression, förtvivlan, vredesutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser och olämpligt uppförande. Sannolikheten för denna typ av reaktioner är större för barn och äldre. Om dessa reaktioner uppstår ska behandlingen med läkemedlet avslutas.

Hypotoni

Hypotoni är en sällsynt biverkning, men försiktighet ska ändå iakttas om bensodiazepiner används för behandling av patienter där ett sänkt blodtryck kan leda till komplikationer i hjärt-kärlsystemet eller cerebrovaskulära komplikationer. Detta är särskilt viktigt för äldre patienter.

Störningar i övre delen av matsmältningssystemet

Hos råttor som behandlades med lorazepam i över ett år vid en dos om 6 mg/kg/dag observerades en utvidgning av matstrupen. Dosen utan effekt var 1,25 mg/kg/dag (cirka 6 gånger maximal terapeutisk dos hos människor, som är 10 mg/dag). Denna effekt var endast reversibel om behandlingen avslutades inom två månader efter att effekten först observerats. Den kliniska signifikansen av detta är oklar. Dock bör försiktighet iakttas vid långvarig användning av lorazepam och vid behandling av äldre patienter, och täta kontroller av symtom på störningar i övre delen av matsmältningssystemet måste göras. Användning av lorazepam under längre perioder rekommenderas inte.

Anterograd amnesi

Bensodiazepiner kan orsaka anterograd amnesi. Detta uppstår vanligtvis flera timmar efter administreringen. För att minska risken bör patienten därför se till att kunna sova ostört i 7 till 8 timmar efter administreringen (se även avsnitt 4.8).

Risker med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av lorazepam och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom lorazepam med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva lorazepam samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Missbruk och beroende

Det finns inga kliniska data om missbruk eller beroende. Baserat på erfarenheten av bensodiazepiner som administreras oralt bör läkare dock vara medvetna om att upprepad administrering av lorazepam under en längre tidsperiod kan leda till fysiskt och/eller psykiskt beroende.

Risken ökar med högre doser och mer långvarig användning, och risken är också större för patienter med en historik av alkoholism, drogmissbruk eller läkemedelsmissbruk.

Om fysiskt beroende utvecklas kan en plötsligt avbruten behandling leda till abstinenssymtom. Bland de symtom som rapporterats efter avbruten behandling med orala bensodiazepiner finns huvudvärk, muskelsmärter, oro, spänningar, depression, sömnlöshet, rastlöshet, förvirring, lättretlighet, svettningar och återfallssymtom (att de symtom som föranledde behandlingen med bensodiazepiner återkommer och blir kraftigare). Det kan vara svårt att skilja dessa symtom från de ursprungliga symtom som läkemedlet ordinerades mot.

I svåra fall kan följande symtom uppstå: derealisation, depersonalisering, ljudöverkänslighet, tinnitus, domningar och stickningar i extremiteterna, känslighet för ljus, ljud och fysisk kontakt, ofrivilliga rörelser, kräkningar, hallucinationer och konvulsioner. Risken för konvulsioner är större hos patienter med befintlig konvulsiv sjukdom eller patienter som använder andra läkemedel som sänker tröskeln för konvulsioner, till exempel antidepressiva medel.

Abstinenssymtom, framför allt de mest allvarliga, är vanligare hos patienter som behandlas med höga doser under en längre tidsperiod. Abstinenssymtom har dock också rapporterats efter avbruten behandling med bensodiazepiner i terapeutiska doser, framför allt om behandlingen avbryts plötsligt. Eftersom risken för abstinenssymtom/återfallsfenomen är större om behandlingen avbryts plötsligt bör behandlingen trappas ned successivt.

Anafylaktiska/anafylaxliknande reaktioner

Allvarliga anafylaktiska/anafylaxliknande reaktioner har rapporterats i samband med användning av bensodiazepiner. Fall av angioödem som omfattar tungan, glottis eller struphuvudet efter den första dosen eller efterföljande doser av bensodiazepiner har rapporterats. Vissa patienter har fått andra symtom medan de tagit bensodiazepiner, såsom dyspné, svullen hals eller illamående och kräkningar (se avsnitt 4.8). Vissa patienter har behövt akut vård. Om angioödem uppstår och omfattar tungan, glottis eller struphuvudet kan detta täppa till luftvägarna, vilket kan vara dödligt. Patienter som drabbas av angioödem vid behandling med en bensodiazepin bör inte exponeras för läkemedlet igen.

Äldre

Precis som för alla typer av premedicinering bör mycket stor försiktighet iakttas när lorazepam administreras till äldre eller svårt sjuka patienter och patienter med begränsad lungreservvolym (KOL, sömnapné syndrom) på grund av risken för apné och/eller hjärtsvikt på grund av hypoxi.

Återupplivningsutrustning för ventilationsstöd måste finnas tillgänglig.

Lorazepam ska användas med försiktighet till äldre patienter på grund av risken för sedering och/eller muskuloskeletal svaghet som kan öka risken för fallolyckor, med allvarliga följder i denna population. Äldre patienter ska ges en reducerad dos (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Lorazepam är kontraindicerat för barn under 12 år, utom för indikationen status epilepticus där det är kontraindicerat hos nyfödda upp till 1 månads ålder (se avsnitt 4.1, 4.2 och 4.3).

Epileptiska anfall och myoklonus har rapporterats efter administrering av lorazepam, framför allt hos nyfödda med mycket låg födelsevikt.

Lorazepam Macure innehåller bensylalkohol, polyetylenglykol och propylenglykol (se avsnitt 4.4 "Information om hjälpämnen"). Barn kan vara överkänsliga mot bensylalkohol, polyetylenglykol och propylenglykol.

Information om hjälpämnen

Lorazepam Macure innehåller bensylalkohol, polyetylenglykol och propylenglykol.

Risk för ackumulering och toxicitet hos pediatrika patienter under 5 år och andra särskilda populationer.

Alla dessa hjälpämnen är substrat till alkoholdehydrogenas och kan mätta metabolism och öka risken för ackumulering av hjälpämnen som kan leda till toxicitet. Pediatrika patienter under 5 år är särskilt sårbara på grund av outvecklad njurkapacitet och metabol kapacitet.

Risken inkluderar även patienter med nedsatt lever- och njurfunktion, gravida eller ammande kvinnor (se avsnitt 4.6) samt patienter med nedsatt alkohol- och aldehyddehydrogenasfunktion.

Det är viktigt att beakta den kombinerade dagliga metabola belastningen av samtidig administrering med andra substrat till alkoholdehydrogenas (t.ex. etanol). Särskild försiktighet ska iakttas när upprepade doser ges.

Ytterligare risker för varje enskilt hjälpämne anges nedan.

Propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 840 mg propylenglykol per ampull motsvarande 840 mg/ml.

Klinisk övervakning, inklusive mätningar av osmolärt gap och/eller anjongap, krävs för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion som får ≥ 50 mg/kg propylenglykol per dag. Allvarliga biverkningar som kan hänföras till propylenglykol har rapporterats, bland annat njurdysfunktion (akut tubulär nekros), akut njursvikt och leverdysfunktion.

Populationen med benägenhet att drabbas av ackumulering av propylenglykol och förknippade potentiella biverkningar omfattar patienter som behandlas med disulfiram eller metronidazol.

Propylenglykol i doser om 1 mg/kg/dag kan orsaka allvarliga biverkningar hos nyfödda barn; doser om ≥ 50 mg/kg/dag kan orsaka biverkningar hos barn under 5 år, särskilt om spädbarnet eller barnet får andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol.

Administrering av ≥ 50 mg/kg propylenglykol per dag till gravida eller ammande kvinnor bör endast övervägas på individuell basis (se avsnitt 4.6).

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 21 mg bensylalkohol per ampull, vilket motsvarar 21 mg/ml.

Konservationsmedlet bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos nyfödda barn (förgiftning, s.k. "gasping syndrome"). Prematura spädbarn och spädbarn med låg födelsevikt löper större risk att utveckla toxicitet. Läkemedel som innehåller bensylalkohol bör inte användas i mer än 1 vecka till barn under 3 år om det inte är nödvändigt. Även om normala terapeutiska doser av denna produkt vanligtvis avger betydligt mindre mängder av bensylalkohol än de doser som rapporterats i samband med "gasping syndrome" är den lägsta koncentration av bensylalkohol som kan medföra toxicitet okänd.

Polyetylenglykol

Detta läkemedel innehåller polyetylenglykol (se avsnitt 2). Fall av polyetylenglykolförgiftning (t.ex. akut tubulär nekros) under administrering av Lorazepam Macure, inklusive vid högre doser än de rekommenderade, har rapporterats.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bensodiazepiner, inklusive lorazepam, ger additiva CNS-hämmande effekter om det administreras samtidigt som vissa andra medel såsom alkohol, barbiturater, antipsykotika, sedativa/hypnotiska medel, anxiolytika, antidepressiva medel, narkotiska smärtstillande medel, sedativa antihistaminer, antikonvulsiva medel och anestetika.

Preparat som hämmar vissa leverenzymerna (i synnerhet cytokrom P450) kan eventuellt förstärka bensodiazepinernas aktivitet. Detta gäller även i mindre utsträckning bensodiazepiner som endast metaboliseras via konjugering.

Alkohol

Samtidig konsumtion av alkohol rekommenderas inte.

Haloperidol

Fall av apné, koma, bradykardi, hjärtstopp och dödsfall har rapporterats vid samtidig användning av lorazepam och haloperidol.

Skopolamin

Samtidig användning med skopolamin har visats leda till en ökad incidens av sedering, hallucinationer och irrationellt beteende.

Klozapin

Samtidig användning av klorzapin och lorazepam kan orsaka markant sedering, förhöjd salivutsöndring och ataxi.

Valproat

Valproat kan hämma glukuronideringen av lorazepam (ökade serumhalter: ökad risk för dåsighet).

Probenecid

Probenecid förlänger halveringstiden för lorazepam och sänker clearance på grund av hämmad glukuronidering.

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Lorazepam Macure med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Teofyllin/aminofyllin

Användning av teofyllin eller aminofyllin kan minska den sedativa effekten av bensodiazepiner, inklusive lorazepam.

Inga interaktioner med laboratorievärden har observerats eller rapporterats.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräckliga data om användning av lorazepam under graviditet.

Experimentella djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter under graviditeten, på embryoutvecklingen, förlossningsarbetet eller den postnatale utvecklingen. Lorazepam Macure ska endast användas under graviditet om det verkligen är nödvändigt, under en så kort period som möjligt och i en så låg dos som möjligt.

Om läkemedlet av medicinsk nödvändighet administreras under graviditetens senare del, eller under förlossningen i höga doser, kan effekter på det nyfödda barnet såsom hypotermi, muskelhypotoni och måttlig andningssvikt, apné, svårigheter att äta och nedsatt metabolt svar på nedkylning (s.k. "floppy infant syndrome") förväntas på grund av preparatets farmakologiska effekt.

Spädbarn till mödrar som regelbundet använde bensodiazepiner under graviditetens senare stadier kan dessutom ha utvecklat ett fysiskt beroende och kan löpa en viss risk för att utveckla abstinenssymtom under den postnatale perioden.

Lorazepam Macure innehåller bensylalkohol och propylenglykol (se avsnitt 4.4). Bensylalkohol kan passera placenta.

Administrering av ≥ 50 mg/kg propyleglykol per dag till gravida kvinnor bör endast övervägas på individuell basis.

Amning

Eftersom lorazepam utsöndras i bröstmjolk ska läkemedlet inte tas under amning, såvida inte den förväntade fördelen för kvinnan överväger den potentiella risken för spädbarnet.

Lorazepam Macure innehåller bensylalkohol och propylenglykol (se avsnitt 4.4 "Information om hjälpämnen"). Bensylalkohol i maternellt serum övergår troligtvis i bröstmjolk.

Propylenglykol har inte visats orsaka reproduktions- eller utvecklingstoxicitet i djur eller människa, men propylenglykol utsöndras i bröstmjolk. Administrering av ≥ 50 mg/kg propylenglykol per dag till ammande kvinnor bör övervägas på individuell basis.

Fertilitet

Det finns inga data om hur lorazepam som administreras parenteralt kan påverka fertiliteten hos kvinnor.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som använder lorazepam ska uppmanas att inte använda farliga maskiner eller framföra fordon förrän de har slutat känna sig sömniga och/eller yra.

Patienten ska instrueras om att inte framföra fordon eller utföra andra aktiviteter som kräver god uppmärksamhet i 24-48 timmar efter administreringen av lorazepam. Nedsättningen av prestationsförmågan kan kvarstå under en längre tid beroende på patientens ålder, samtidig användning av andra läkemedel, den stress som ingreppet kan innebära eller patientens allmäntillstånd.

4.8. Biverkningar

Biverkningar uppträder vanligtvis i början av behandlingen. De blir i allmänhet lindrigare eller försvinner helt när behandlingen fortsätter eller om dosen sänks.

De biverkningar som har rapporterats varierar beroende på dos, administreringsväg och eventuell samtidig användning av andra läkemedel som hämmar det centrala nervsystemet.

Här följer en förteckning över biverkningar som observerats inom följande frekvensgrupper: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna med fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Bloddyskrasier	Trombocytopeni, agranulocytos, pancytopeni.
Immunsystemet					Anafylaktiska/anafylaxliknande reaktioner, angioödem.
Endokrina systemet					Syndrom av inadekvat ADH-sekretion (SIADH).
Metabolism och nutrition					Hyponatremi.
Psykiatriska tillstånd		Förekomst av depression.	Förvirring, depression, dämpade känslor, sömnstörningar, förändringar av libido;	Tillfällig anterograd amnesi eller minnesstörning, paradoxala reaktioner.*	Eufori, självmordstankar/självmordsförsök.
Centrala och perifera nervsystemet		Sedering, dåsigheit, yrsel, ataxi	Huvudvärk, sänkt vakenhetsgrad.		Extrapyramidala symtom, tremor, dysartri, konvulsioner/krampanfall, koma.
Ögon			Synstörningar, diplopi.		
Blodkärll				Hypotoni, hypertoni.	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Andningssvikt (dosberoende allvarlighetsgrad), apné, förvärring av sömnapné, förvärring av obstruktiv

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
					lungsjukdom.
Magtarmkanalen		Kräkningar.	Illamående, gastrointestinala symtom.		Förstoppning.
Lever och gallvägar				Avvikande levervärden	Förhöjt bilirubin, förhöjda levertrans-aminaser, förhöjt alkaliskt fosfat.
Hud och subkutan vävnad			Allergiska hudreaktioner.		Alopeci.
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Förändringar av libido, impotens, minskad orgasm.		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet				Hypotermi.

*Paradoxala reaktioner har i vissa fall rapporterats i samband med behandling med bensodiazepiner, till exempel agitation, nervositet, lättretlighet, aggression, förtvivlan, vredesutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser och olämpligt uppförande. Sannolikheten för denna typ av reaktioner är större för barn och äldre.

Efter intramuskulär administrering: smärta, brännande känsla och rodnad vid injektionsstället har rapporterats.

Efter intravenös administrering: lokal flebit, smärta omedelbart efter injektionen samt rodnad som observerats under observationsperioden på 24 timmar.

1,6 % av patienterna rapporterade smärta omedelbart efter injektionen medan 0,5 % av patienterna rapporterade smärta 24 timmar efter injektionen.

En intraarteriell injektion kan orsaka arteriell spasm, vilket kan leda till gangrän vilket kan kräva amputation (se avsnitt 4.3).

Vid upprepad användning av bensodiazepiner under ett flertal veckor kan den sedativa och hypnotiska effekten av läkemedlet avta något. Tolerans för bensodiazepinernas effekt kan utvecklas efter upprepad användning.

Befintlig depression kan manifesteras vid användning av bensodiazepiner.

Hos djupt sederade patienter kan partiell luftvägsobstruktion uppstå. Intravenös administrering av lorazepam som enda läkemedel och med högre doser än rekommenderat, eller med rekommenderad dos i kombination med andra läkemedel som används för anestesi, kan leda till djup sedering.

Därför måste nödvändig utrustning för att hålla luftvägarna öppna och för respirations-/ventilationsstöd finnas tillgänglig så att den kan användas vid behov.

Anterograd amnesi kan uppstå vid användning av lorazepam i terapeutisk dos, och risken ökar med högre doser. Amnesieffekten kan åtföljas av olämpligt uppförande (se även avsnitt 4.4).

Under administrering av lorazepam har propylenglykoltotoxicitet (t.ex. laktatacidos, hyperosmolalitet, hypotoni) rapporterats i sällsynta fall.

Andra symtom på propylenglykoltotoxicitet är uteblivna reaktioner, takypné, takykardi, diafores och CNS-toxicitet, inklusive epileptiska anfall och intraventrikulär blödning. Sådana symtom kan förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion samt hos barn (se även avsnitt 4.4).

Missbruk och beroende (se avsnitt 4.4)

Användning av lorazepam kan leda till fysiskt beroende, även i terapeutiska doser. Bland de symtom som rapporterats efter avbruten behandling med bensodiazepiner finns huvudvärk, muskelsmärter, oro, spänningar, depression, sömnlöshet, rastlöshet, förvirring, lättretlighet, svettningar och återfallssymtom (att de symtom som föranledde behandlingen med bensodiazepiner återkommer och blir kraftigare). Det kan vara svårt att skilja dessa symtom från de ursprungliga symtom som läkemedlet indikerades för.

I svåra fall kan följande symtom uppstå: derealisation, depersonalisering, ljudöverkänslighet, tinnitus, domningar och stickningar i extremiteterna, känslighet för ljus, ljud och fysisk kontakt, ofrivilliga rörelser, kräkningar, hallucinationer och konvulsioner.

Risken för konvulsioner är större hos patienter som har haft konvulsioner tidigare eller patienter som använder andra läkemedel som sänker tröskeln för konvulsioner, som antidepressiva medel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9. Överdoser

Symtom på och behandling av överdosering

Precis som för andra bensodiazepiner leder en överdos i sig inte till en livshotande situation, såvida läkemedlet inte kombinerats med andra läkemedel som har hämmande effekt på det centrala nervsystemet (inklusive alkohol).

Vid behandling av alla typer av överdoser ska man alltid beakta möjligheten att patienten kan ha använt flera läkemedel.

Särskild uppmärksamhet bör ägnas andningen och hjärtkärtsystemets funktion under intensivvården. Överdoser av bensodiazepiner leder vanligtvis till olika grader av dämpning av centrala nervsystemet: från sömnhet till koma. I lindriga fall kan symtomen vara sömnhet, förvirring och slöhet. Svårare fall kan exempelvis yttra sig som ataxi, hypotension, hypotoni, andningssvikt, koma av grad 1-3 (i sällsynta fall) samt, i mycket sällsynta fall, dödsfall.

Flumazenil kan användas som antidot.

Lorazepam Macure innehåller hjälpämnen propylenglykol och polyetylenglykol. Biverkningar har rapporterats i samband med höga doser (500 mg/kg/dag eller mer) eller långvarig användning av propylenglykol, bland annat hyperosmolalitet, mjölksyraacidosis; njurdysfunktion (akut tubulär nekros), akut njursvikt; hjärttoxicitet (arytmi, hypotoni); sjukdomar i centrala nervsystemet (depression, koma, krampanfall); andningssvikt, dyspné; leverdysfunktion; hemolytisk reaktion (intravaskulär hemolys) och hemoglobinuri; samt multiorgansvikt. Sådan exponering kan uppstå om dosen av produkten är betydligt högre än den rekommenderade. Se avsnitt 2 för innehåll.

Biverkningarna går vanligtvis över efter att propylenglykol har satts ut, och i svårare fall efter hemodialys.

Medicinsk övervakning krävs.

Toxicitet (t.ex. akut tubulär nekros) i samband med höga doser polyetylenglykol har också rapporterats.hjälp

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: bensodiazepinderivat, ATC-kod: N05BA06.

Lorazepam är en bensodiazepin. Det har anxiolytiska, sedativa, hypnotiska, antikonvulsiva och muskelavslappnande egenskaper. Den exakta verkningsmekanismen hos bensodiazepiner är ännu inte helt klarlagd. Det förefaller som om läkemedlet verkar genom ett antal olika mekanismer. Det är sannolikt att bensodiazepiner verkar genom att binda till specifika receptorer på olika platser i det centrala nervsystemet. Där förstärker de den synaptiska eller presynaptiska hämning som förorsakas av gamma-aminosmörsyra (GABA), eller så inverkar de direkt på de mekanismer som utlöser aktionspotentialer.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lorazepam som injektion absorberas lätt och i det närmaste fullständigt när det ges intramuskulärt. Topplasmakoncentration uppstår cirka 60-90 minuter efter intramuskulär administrering.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen är cirka 1,3 liter/kg efter intravenös administrering. Obundet lorazepam passerar fritt blod-hjärnbarriären via passiv diffusion. Lorazepam binds till humana plasmaproteiner till cirka 92 % vid en lorazepamkoncentration på 160 ng/ml.

Metabolism

Lorazepam metaboliseras genom en enkel enstegsprocess till farmakologiskt inaktivt glukuronid. Det föreligger en minimal risk för ackumulering efter upprepade doser, vilket ger en bred säkerhetsmarginal. Total clearance av lorazepam efter en intravenös dos är cirka 1,0-1,2 mg/min/kg.

Det finns inga väsentliga aktiva metaboliter.

Enligt studier *in vitro* bidrar flera UGT-enzymmer till glukuronideringen av R- och S-lorazepam i levern. Både R- och S-lorazepam glukuronideras av UGT2B4, 2B7 och 2B15; även andra hepatiska och extrahepatiska UGT-enzymmer metaboliserade både R- och S-lorazepam *in vitro*.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden är cirka 12-16 timmar när lorazepam ges intramuskulärt eller intravenöst. När en liten grupp friska frivilliga gavs en intravenös enkeldos på 2 mg eller 4 mg (n=6 respektive n=7) uppskattades den kumulativa utsöndringen av glukuronid från lorazepam via urinen till mer än 80 % av dosen.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Nyfödda barn (från födseln till 1 månads ålder): Efter en intravenös enkeldos lorazepam på 0,05 mg/kg (n=4) eller 0,1 mg/kg (n=6) var genomsnittlig total clearance, normaliserad till kroppsvikt, 80 % mindre än hos friska vuxna; den terminala halveringstiden var 3 gånger längre, och distributionsvolymen 40 % mindre hos nyfödda barn med asfyxi vid förlossningen än hos friska vuxna. Alla nyfödda barn hade en gestationsålder på ≥ 37 veckor.

Ingen signifikant åldersrelaterad skillnad i clearance normaliserad till kroppsvikt hos barn, ungdomar och vuxna observerades hos 50 barn i åldern 2,3-17,8 år. Populationsfarmakokinetisk analys för pediatrika patienter (nyfödda undantagna) tyder också på en farmakokinetik som liknar den för vuxna.

Äldre

Efter en intravenös enkeldos lorazepam på 1,5 till 3 mg per injektion var genomsnittlig total kroppsclearance cirka 20 % lägre hos äldre patienter än hos yngre vuxna.

Kön

Kön har ingen effekt på farmakokinetiken för lorazepam.

Nedsatt njurfunktion

I farmakokinetiska studier med singeldos på patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion (från lätt nedsättning till njursvikt) observerades inga signifikanta förändringar i absorption, clearance eller utsöndring av lorazepam. Hemodialys hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken hos intakt lorazepam, men avlägsnade den inaktiva glukuroniden från plasma i hög grad.

Nedsatt leverfunktion

Ingen förändring i clearance av lorazepam rapporterades hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (dvs. hepatit, cirros orsakad av alkohol).

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ej tillämpligt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol (E1520)
Polyetylen glykol 400 (makrogol 400)
Bensylalkohol

6.2. Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6.

6.3. Hållbarhet

Oöppnat: 18 månader.

Stabilitet efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 1 timme vid 2–8 °C. Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart, såvida inte öppnings-/spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C – 8 °C). Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning/i öppnad förpackning finns i avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Lorazepam Macure förpackas i genomskinliga glasampuller, typ I (Ph.Eur) glas, med volymen 2 ml. Ampullerna är placerade i formgjutna PVC-brickor som förseglats med en genomskinlig skyddsfolie av polyeten.

PVC-brickorna är förpackade i kartonger med en medföljande bipacksedel.

Förpackning om 5 respektive 10 ampuller med 1 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lorazepam Macure är något viskös i kylt tillstånd.

Intramuskulär administrering:

För att underlätta intramuskulär administrering rekommenderas att läkemedlet späds med en lika stor volym av en kompatibel lösning, till exempel 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion, 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller vatten för injektion.

Lorazepam Macure kan också administreras utan spädning förutsatt att läkemedlet injiceras djupt i en stor muskel.

Intravenös administrering:

För intravenös administrering ska Lorazepam Macure alltid spädas med en lika stor volym av någon av följande spädningsvätskor: 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion, 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller vatten för injektion.

Injektionen bör inte ges snabbare än 2 mg/min. Parenterala läkemedel måste inspekteras visuellt före administrering så att inga partiklar eller missfärgningar förekommer. Använd inte lösningen om den har utvecklat en färg eller utfällning.

Instruktioner för spädning för intravenös användning

Dra upp önskad mängd Lorazepam Macure i sprutan och dra sedan långsamt upp önskad mängd spädningsvätska. Dra tillbaka kolven något för att ge utrymme för blandning. Blanda omedelbart innehållet genom att rulla sprutan flera gånger tills en homogen lösning har bildats. Skaka inte sprutan kraftigt eftersom detta skapar luftbubblor.

Lorazepam Macure ska inte blandas med andra läkemedel i samma spruta. Lösningen ska inte användas om den har blivit färgad eller om utfällningar har uppstått (se avsnitt 4.2).

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57748

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-08-02

Datum för förnyat godkännande: 2024-05-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-25