

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lorazepam Macure 4 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 4 mg lorazepam. Hver ampulle med 1 ml inneholder 4 mg lorazepam.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml inneholder 21 mg benzylalkohol, 840 mg propylenglykol og 189 mg polyetylglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

En klar, fargeløs eller nesten fargeløs hypertenisk oppløsning uten synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Lorazepam Macure er indisert til voksne og ungdom over 12 år:

- som en premedisinering, før kirurgiske inngrep eller før diagnostiske prosedyrer
- til symptomatisk behandling av patologisk angst og anspenthet hos pasienter som av forskjellige grunner ikke kan innta orale legemidler.

Lorazepam Macure er indisert til voksne, ungdom, barn og spedbarn fra 1 måneds alder:

- til kontroll av status epileptikus.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Premedisinering

For å oppnå maksimal gunstig effekt bør dosen beregnes på grunnlag av kroppsvekt (den vanlige dosen er 2–4 mg) og administreres som følger:

a) Intravenøs administrasjon:

For å oppnå optimal virkning bør doser på 0,044 mg/kg opp til høyst 2 mg brukes 15–20 minutter før prosedyren.

Denne dosen (administrert intravenøst) er tilstrekkelig til å bedøve de fleste voksne pasienter og bør normalt ikke overskrides hos pasienter over 50 år.

Høyere doser på opptil 0,05 mg/kg opp til høyst 4 mg kan administreres.

Det nødvendige luftveisutstyret må være tilgjengelig umiddelbart før intravenøs administrasjon av Lorazepam Macure.

b) Intramuskulær administrasjon:

Optimal virkning oppnås ved administrering av 0,05 mg/kg opp til høyst 4 mg minst 2 timer før den planlagte prosedyren. Dosen justeres individuelt.

Hos pasienter med alvorlige luftveislidelser eller hjerte- og karsykdommer anbefales en lavere dose.

Ved lokalbedøvelse og diagnostiske prosedyrer som krever pasientmedvirkning, kan samtidig bruk av et analgetikum være hensiktsmessig.

Dosen bør reduseres ved samtidig administrasjon av CNS-supprimerende legemidler.

Lorazepam Macure bør ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte.

Symptomatisk behandling av patologisk angst og anspenthet hos pasienter som av forskjellige grunner ikke kan innta orale legemidler

Den anbefalte startdosen er 2–4 mg intravenøst eller 0,05 mg/kg intramuskulært (intravenøs administrasjon foretrekkes).

Dosen kan etter behov gjentas etter 2 timer. Så snart den akutte symptomatologien er under kontroll, må pasienten gis den hensiktsmessige behandlingen for de bakenforliggende årsakene.

Bruk av lorazepamtabletter kan vurderes hvis det kreves ytterligere behandling med benzodiazepiner.

Status epileptikus

Voksne: 4 mg intravenøst.

Eldre: Eldre kan respondere på en redusert dose. Halvparten av vanlig dose til voksne kan være tilstrekkelig.

Pediatrisk populasjon (1 måned og eldre)

0,1 mg/kg intravenøst. Maksimalt 4 mg/dose.

Infusjonsraten må ikke overstige 2 mg/min.

Dersom anfallet varer lengre enn 10–15 minutter kan legen bestemme seg for å administrere en dose til. Maksimalt 2 doser kan administreres.

På grunn av potensiell risiko for toksisitet fra akkumulering av hjelpestoffer bør maksimal dose av Lorazepam Macure ikke gjentas innen 24 timer hos barn < 5 år (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Lorazepam Macure hos barn under 12 år er kontraindisert, bortsett fra for indikasjonen status epileptikus, hvor det er kontraindisert hos nyfødte (se pkt. 4.1, 4.3 og 4.4).

Bruk hos eldre og svekkede pasienter

For eldre og svekkede pasienter reduseres startdosen med ca. 50 %, og dosen justeres etter behov og toleranse (se pkt. 4.4).

Kliniske studier har vist at pasienter over 50 år har en dypere og lengre sedering når lorazepam administreres intravenøst.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Lorazepam Macure er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Når Lorazepam Macure brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt leverfunksjon, anbefales en startdose på 0,05 mg/kg (men høyst 2 mg).

Administrasjonsmåte

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Behandlingen skal foregå i en setting hvor kardiorespiratorisk overvåking er mulig og gjenopplivningsutstyr er tilgjengelig. Dette er spesielt viktig for spedbarn og eldre pasienter. Se pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Lorazepam Macure bør ikke administreres intraarterielt. Som med andre benzodiazepiner til injeksjon kan intraarteriell injeksjon forårsake arteriell krampe som forårsaker koldbrann og kan kreve amputasjon.

Lorazepam Macure er også kontraindisert hos pasienter med:

- søvnapné
- alvorlige respirasjonsforstyrrelser
- kjent overfølsomhet overfor benzodiazepiner
- myasthenia gravis
- alvorlig nedsatt leverfunksjon

Lorazepam Macure er kontraindisert hos barn under 12 år, bortsett fra for indikasjonen status epileptikus, hvor det er kontraindisert hos nyfødte.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Intravenøs bruk

Til intravenøs bruk bør lorazepam fortynnes i en lik mengde forlikelig fortynningsmiddel (se pkt. 6.6). Intravenøs administrasjon bør skje langsomt og gjentatte ganger. Det sikres at injeksjonen ikke skjer intraarterielt, og at det ikke forekommer perivaskulær ekstravasasjon.

Alkohol

Toleranse for alkohol og andre CNS-supprimerende legemidler reduseres ved tilstedeværelse av lorazepam, og pasienter bør derfor tilrådes å unngå Lorazepam Macure eller bruke en redusert dose. Alkoholholdige drikker bør ikke brukes i minst 24–48 timer etter administrasjon av Lorazepam Macure som følge av benzodiazepiners generelle additive suppresserende virkning på sentralnervesystemet.

Nedsatt responsivitet/kapasitet

Det anbefales at pasienter som har mottatt lorazepam, holdes under oppsyn i 24 timer etter administrasjon av den siste dosen.

Hvis lorazepam brukes i forbindelse med kortvarig, poliklinisk behandling, må pasienten være ledsaget av en ansvarlig voksen ved utskrivningen.

Pasienter bør advares om at de ikke må kjøre bil eller utføre aktiviteter som krever oppmerksomhet, i 24–48 timer etter administrasjon.

Nedsatt kapasitet kan vare i lengre perioder som følge av pasientens høye alder, samtidig bruk av andre legemidler, stress som følge av kirurgi eller pasientens allmenntilstand. Pasienter bør også advares om at de risikerer å falle og skade seg hvis de begynner å gå for tidlig (innen 8 timer etter administrasjon av lorazepam).

Endoskopiske prosedyrer

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å understøtte bruken av lorazepam ved endoskopiske prosedyrer hos polikliniske pasienter.

Hvis disse prosedyrene utføres hos innlagte pasienter, skal de overvåkes tilstrekkelig på et oppvåkingsrom, og faryngealrefleksaktiviteten må reduseres med lokalbedøvelse før den endoskopiske prosedyren.

Koma/sjokk

Det foreligger ingen data som kan begrunne bruken av lorazepam ved koma eller sjokk.

Bruk sammen med skopolamin

Bruk sammen med skopolamin anbefales ikke fordi denne kombinasjonen kan føre til en økt forekomst av sedering, hallusinasjoner og irrasjonell atferd.

Status epileptikus

Det bør utvises forsiktighet ved administrasjon av lorazepam hos pasienter med status epileptikus, særlig pasienter som har mottatt andre CNS-supprimerende legemidler eller pasienter med alvorlige sykdommer.

Faren for respirasjonsdepresjon eller delvis obstruksjon av luftveiene bør tas i betraktning. Tilstrekkelig gjenopplivningsutstyr må være tilgjengelig.

Psykotiske eller depressive lidelser

Lorazepam er ikke beregnet på primær behandling av psykotiske eller depressive lidelser, og bør ikke brukes som monoterapi hos deprimerte pasienter.

Benzodiazepiner kan ha en disinhiberende effekt og forårsake selvmordstendenser hos deprimerte pasienter.

Langvarig bruk av lorazepam

Det foreligger ingen data som kan begrunne en langvarig bruk av lorazepam.

Noen pasienter har utviklet bloddyskrasier under behandlingen med benzodiazepiner. Hos noen pasienter ble det konstatert en økning i leverenzymtallene.

Hvis langvarig behandling anses som klinisk nødvendig, bør det regelmessig tas blod- og leverfunksjonsprøver.

Langvarig behandling med benzodiazepiner bør gradvis trappes ned.

Toleranse

Et visst tap av effekt av den beroligende og hypnotiske effekten av benzodiazepiner kan oppstå etter gjentatt bruk i flere uker. Toleranse for effekten av benzodiazepiner kan oppstå etter gjentatt bruk (se pkt 4.8).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Lorazepam anbefales ikke hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon.

Hvis lorazepam brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt leverfunksjon, bør den minste mulige effektive dosen brukes siden varigheten av effekten kan være lengre under disse omstendighetene.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon bør overvåkes omhyggelig.

De samme forsiktighetsregler gjelder for eldre eller svekkede pasienter og pasienter med kronisk respirasjonsinsuffisiens.

Akutt smalvinklet glaukom

Det kreves forsiktighet ved behandling av pasienter med akutt smalvinklet glaukom.

Paradoksale reaksjoner

Angst kan være et symptom på forskjellige andre lidelser. Det bør tas i betraktning at pasientens klager kan være knyttet til en underliggende fysisk eller psykiatrisk lidelse som det finnes en mer spesifikk behandling mot.

Ved behandling med benzodiazepiner er det tidvis rapportert paradoksale reaksjoner som rastløshet, agitasjon, irritabilitet, aggressivitet, fortvilelse, raserianfall, mareritt, hallusinasjoner, psykoser og upassende atferd. Slike reaksjoner er mer sannsynlige hos barn og eldre. Hvis de forekommer, bør legemidlet seponeres.

Hypotensjon

Selv om hypotensjon bare er forekommet sjelden, bør benzodiazepiner gis med forsiktighet hos pasienter hvor et fall i blodtrykket kan føre til kardiovaskulære eller cerebrovaskulære komplikasjoner. Dette er spesielt viktig hos eldre pasienter.

Proksimale gastrointestinale lidelser

Hos rotter som ble behandlet med lorazepam i mer enn ett år med en dose på 6 mg/kg/dag, ble det konstatert en utvidelse av spiserøret. Dosen uten effekt var 1,25 mg/kg/dag (ca. 6 ganger den høyeste terapeutiske dosen til mennesker, som er 10 mg/dag). Effekten var kun reversibel hvis behandling ble seponert innen to måneder etter at dette fenomenet først ble konstatert. Den kliniske signifikansen av dette er ikke klar. Ved langvarig bruk av lorazepam og hos geriatiske pasienter må det imidlertid utvises forsiktighet, og de må undersøkes ofte for symptomer på proksimale gastrointestinale lidelser. Bruk av lorazepam i lengre perioder anbefales ikke.

Anterograd amnesi

Benzodiazepiner kan forårsake anterograd amnesi. Dette inntreffer vanligvis flere timer etter administrasjon. For å redusere risikoen bør pasienter derfor kunne sove uten avbrytelse i 7 til 8 timer (se også pkt. 4.8).

Risiko ved bruk sammen med opioider

Samtidig bruk av lorazepam og opioider kan føre til sedering, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Som følge av disse risikoene bør samtidig foreskriving av sedative legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler som lorazepam og opioider være forbeholdt pasienter som det ikke finnes alternative behandlingmuligheter for. Hvis det besluttes å foreskrive lorazepam samtidig med opioider, bør den minste effektive dosen brukes, og behandlingens varighet bør være så kort som mulig (se også generell doseanbefaling i pkt. 4.2).

Pasientene bør følges nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedering. I denne forbindelse anbefales det på det sterkeste at pasienter og eventuelle omsorgspersoner informeres om at de må være oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Legemiddelmisbruk og -avhengighet

Det foreligger ingen kliniske data vedrørende misbruk eller avhengighet. På grunnlag av erfaringene med orale benzodiazepiner bør leger imidlertid være oppmerksomme på at gjentatt administrasjon av lorazepam over en lang periode kan føre til fysisk og/eller psykologisk avhengighet.

Risikoen øker med høyere doser og mer langvarig bruk og økes ytterligere hos pasienter med tidligere alkoholisme eller misbruk av ulovlige stoffer eller narkotika.

I tilfelle fysisk avhengighet kan plutselig behandlingsstopp være forbundet med abstinenssymptomer. Symptomer som er rapportert etter seponering av orale benzodiazepiner, omfatter hodepine, muskelsmerter, angst, anspenthet, depresjon, søvnløshet, rastløshet, forvirring, irritabilitet, svetting og recidivsymptomer hvor de symptomene som lå til grunn for benzodiazepinbehandlingen vender tilbake i forsterket form. Det kan være vanskelig å skille disse symptomene fra de opprinnelige symptomene som legemidlet ble foreskrevet for.

I mer alvorlige tilfeller kan følgende symptomer forekomme: manglende realitetsoppfatning, depersonalisering, hyperakusi, tinnitus, nummenhet og prikking i armer og ben, følsomhet for lys,

støy og fysisk kontakt, ufrivillige bevegelser, oppkast, hallusinasjoner og krampeanfall. Krampeanfall kan forekomme oftere hos pasienter med foruteksisterende krampelidelser eller hos pasienter som bruker andre legemidler som reduserer krampeterskelen, f.eks. antidepressiva.

Abstinenssymptomer, og spesielt de mest alvorlige, forekommer oftere hos pasienter som har mottatt høye doser gjennom en lang periode. Abstinenssymptomer er imidlertid også rapportert etter seponering av benzodiazepiner i terapeutiske doser, spesielt ved plutselig behandlingsstopp. Siden risikoen for abstinenssymptomer/recidivfenomener er større ved plutselig behandlingsstopp, bør behandlingen gradvis trappes ned.

Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner

Alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner er rapportert ved bruk av benzodiazepiner. Etter den første dosen eller påfølgende doser av benzodiazepiner er det rapportert tilfeller av angioødem som involverer tungen, glottis eller strupehodet. Noen pasienter har opplevd andre symptomer mens de tar benzodiazepiner, slik som dyspné, hevelse i halsen eller kvalme og oppkast (se pkt. 4.8). Noen pasienter måtte behandles som en medisinsk nødsituasjon. Hvis angioødem oppstår med involvering av tungen, glottis eller strupehodet, kan okklusjon av luftveiene oppstå og kan være dødelig. Hos pasienter som opplever angioødem under behandling med et benzodiazepin, bør gjeneksponering for legemidlet ikke finne sted.

Eldre pasienter

Som alltid ved premedisinering må det utvises ekstrem forsiktighet når lorazepam administreres hos eldre eller alvorlig syke pasienter med begrenset lungeretensjon (KOLS og søvnapné) på grunn av risikoen for apné og/eller hypoksisk hjertesvikt. Gjenopplivningsutstyr for å ventilere pasienten må være umiddelbart tilgjengelig.

Lorazepam bør brukes med forsiktighet hos eldre som følge av risikoen for sedering og/eller muskel- og skjelettsvekkelse som kan øke risikoen for fall som kan ha alvorlige konsekvenser for denne populasjonen. Eldre pasienter bør gis en redusert dose (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Lorazepam er kontraindisert hos barn under 12 år, bortsett fra for indikasjonen status epileptikus (se pkt. 4.1, 4.3 og 4.4).

Etter administrasjon av lorazepam, spesielt hos nyfødte med svært lav fødselsvekt, er det rapportert epileptiske og myoklone anfall.

Lorazepam Macure inneholder benzylalkohol, polyetylglykol og propylenglykol (se pkt. 4.4 "Informasjon om innholdsstoffer"). Barn kan være overfølsomme for benzylalkohol, polyetylglykol og propylenglykol.

Informasjon om innholdsstoffer

Lorazepam Macure inneholder benzylalkohol, polyetylglykol og propylenglykol.

Risiko for akkumulering av hjelpestoffer og toksisitet hos pediatriske pasienter under 5 år og andre spesielle populasjoner.

Alle disse hjelpestoffene er substrater for alkoholdehydrogenase og kan mette metabolismen og øke risikoen for akkumulering av hjelpestoffer som kan føre til toksisitet. Pediatriske pasienter under 5 år er spesielt sårbare på grunn av umoden nyre- og metabolsk kapasitet.

Risikoen inkluderer også pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, gravide eller ammende kvinner (se pkt. 4.6), samt pasienter med nedsatt alkohol- og aldehyddehydrogenase-enzymssystem.

Det er viktig å ta hensyn til den kombinerte daglige metabolske belastningen ved samtidig administrering med andre substrater av alkoholdehydrogenase (f.eks. etanol). Spesiell forsiktighet bør utvises når gjentatte doser gis.

Ytterligere risikoer for hvert enkelt hjelpestoff er angitt nedenfor.

Propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 840 mg propylenglykol i hver ampulle, tilsvarende 840 mg/ml.

Medisinsk overvåking, inkludert målinger av osmolar og/eller aniongap, er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon som får ≥ 50 mg/kg/dag propylenglykol. Flere bivirkninger som kan tilskrives propylenglykol er rapportert, slik som nyresvikt (akutt tubulær nekrose), akutt nyresvikt og leverdysfunksjon.

Populasjonen som er disponert for propylenglykolakkumulering og tilhørende potensielle bivirkninger inkluderer pasienter som behandles med disulfiram eller metronidazol.

Doser av propylenglykol 1 mg/kg/dag kan forårsake alvorlige bivirkninger hos nyfødte; doser på ≥ 50 mg/kg/dag kan forårsake bivirkninger hos barn under 5 år, spesielt hvis babyen eller barnet får andre legemidler som inneholder propylenglykol eller alkohol.

Administrering av ≥ 50 mg/kg/dag propylenglykol til gravide eller ammende kvinner bør kun vurderes på individuell basis (se pkt. 4.6).

Benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder 21 mg benzylalkohol i hver ampulle, tilsvarende 21 mg/ml.

Konserveringsmidlet benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner. Intravenøs administrering av benzylalkohol har vært forbundet med alvorlige bivirkninger og dødsfall hos nyfødte («gaspingsyndrom»). Premature og lav fødselsvekt nyfødte er mer sannsynlig å utvikle toksisitet. Legemidler som inneholder benzylalkohol bør ikke brukes i mer enn 1 uke hos barn under 3 år, med mindre det er nødvendig. Selv om normale terapeutiske doser av dette produktet vanligvis frigjør mengder benzylalkohol betydelig lavere enn doser rapportert i forbindelse med gasping syndrom, er minimumskonsentrasjonen av benzylalkohol som toksisitet kan oppstå ved ikke kjent.

Polyetylenglykol

Lorazepam Macure inneholder polyetylenglykol (se pkt. 2). Det har vært rapporter om polyetylenglykol-toksitet (f.eks. akutt tubulær nekrose) under administrering av Lorazepam Macure, inkludert doser høyere enn anbefalt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Benzodiazepiner, herunder lorazepam, frembringer additive CNS-supprimerende effekter når de administreres sammen med andre stoffer, f.eks. alkohol, barbiturater, antipsykotika, sedative-hypnotiske legemidler, anksiolytika, antidepressiva, narkotiske analgetika, sedative antihistaminer, antikonvulsiva og anestetika.

Forbindelser som hemmer visse leverenzymmer (spesielt cytokrom P450) kan øke aktiviteten til benzodiazepiner. I mindre grad gjelder dette også benzodiazepiner som metaboliseres kun ved konjugering.

Alkohol

Bruk sammen med alkohol anbefales ikke.

Haloperidol

Tilfeller av apné, koma, bradykardi, hjertestans og dødsfall er rapportert ved bruk sammen med lorazepam og haloperidol.

Skopolamin

Bruk sammen med skopolamin viste en økt forekomst av sedering, hallusinasjoner og irrasjonell atferd.

Klozapin

Samtidig bruk av klozapin og lorazepam kan medføre markant sedering, kraftig spyttutskillelse og ataksi.

Valproat

Valproat kan hemme glukuronideringen av lorazepam (forhøyede serumkonsentrasjoner: økt risiko for døsighet).

Probenecid

Probenecid øker halveringstiden for lorazepam og reduserer clearance som følge av den hemmende glukuronideringen.

Opioider

Bruk av sedative legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler som lorazepam sammen med opioider øker risikoen for sedering, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall som følge av den additive CNS-supprimerende virkningen. Doseringen og varigheten av den samtidige bruken bør være begrenset (se pkt. 4.4).

Teofyllin/aminofyllin

Bruk av teofyllin eller aminofyllin kan redusere den beroligende effekten av benzodiazepiner, inkludert lorazepam.

Det er ikke observert eller rapportert interaksjoner med laboratorietester.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruken av lorazepam under graviditet.

Studier med dyreforsøk har ikke påvist direkte eller indirekte skadevirkninger for graviditet, fosterets utvikling, fødsel eller utvikling etter fødsel. Lorazepam Macure bør kun brukes under graviditet hvis dette er strengt nødvendig, i en så kort periode som mulig og ved en så lav dose som mulig.

Hvis legemidlet av tvingende medisinske grunner administreres i den sene fasen av svangerskapet, eller under fødsel i høye doser, kan det oppstå hypotermi, hypotoni og moderat respirasjonsdepresjon, apné, problemer med parring og nedsatt metabolsk respons til kulde (Floppy Infant Syndrome) som følge av den farmakologiske virkningen av lorazepam hos den nyfødte.

Videre kan spedbarn født av mødre som tok benzodiazepiner kronisk i de senere stadier av svangerskapet ha utviklet fysisk avhengighet og kan ha en viss risiko for å utvikle abstinenssymptomer i postnatale perioden.

Lorazepam Macure inneholder benzylalkohol og propylenglykol (se pkt. 4.4). Benzylalkohol kan krysse morkaken.

Administrasjon av ≥ 50 mg/kg/dag av propylenglykol til gravide bør kun vurderes på individuell basis.

Amming

Siden lorazepam skilles ut i morsmelk, bør det ikke tas under amming, med mindre den forventede fordelene for kvinnen oppveier den potensielle risikoen for spedbarnet.

Lorazepam Macure inneholder benzylalkohol og propylenglykol (se pkt. 4.4 "Informasjon om innholdsstoffer"). Benzylalkohol som finnes i mors serum, vil sannsynligvis gå over i morsmelk.

Propylenglykol har ikke vist seg å forårsake reproduksjons- eller utviklingstoksisitet hos dyr eller mennesker, men propylenglykol går over i morsmelk. Administrering av ≥ 50 mg/kg/dag propylenglykol til ammende kvinner bør vurderes på individuell basis.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om de mulige effektene av lorazepam administrert parenteralt på kvinnens fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som bruker lorazepam bør opplyses om at de ikke skal bruke farlige maskiner eller kjøre bil så lenge de er søvnige eller svimle.

Pasienter bør opplyses om at de ikke skal kjøre bil eller utføre aktiviteter som krever oppmerksomhet, i 24–48 timer etter administrasjon av lorazepam. Nedsatt kapasitet kan vare i lengre perioder avhengig av pasientens alder, bruk sammen med andre legemidler, stress som følge av kirurgi eller pasientens allmenntilstand.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger forekommer vanligvis ved behandlingsstart. De blir generelt mindre alvorlige eller forsvinner ved fortsettelse av behandling eller dosereduksjon.

De rapporterte tilfellene avhenger av dose, administrasjonsvei og bruk sammen med andre legemidler som supprimerer sentralnervesystemet.

Følgende bivirkninger er rapportert med følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Bloddyskrasier	Trombocytopeni, agranulocytose, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet					Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, angioødem
Endokrine sykdommer					Syndrom med upassende utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer					Hyponatremi
Psykiatriske lidelser		Forekomst av depresjon	Forvirring, depresjon, emosjonell likegyldighet, søvnforstyrrelser, endring i libido	Midlertidig anterograd amnesi eller hukommelseslidelser, paradoksale reaksjoner*	Eufori, selvmordstanker/-forsøk
Nevrologiske		Sedering,	Hodepine,		Ekstrapyramidale

<i>Organklassesystem</i>	<i>Svært vanlig</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlig</i>	<i>Sjeldne</i>	<i>Ikke kjent</i>
<i>sykdommer</i>		døsighet, svimmelhet, ataksi	redusert oppmerksomhet		symptomer, tremor, dysartri, kramper/anfall, koma
<i>Øyesykdommer</i>			Synsforstyrrelser, diplopi		
<i>Karsykdommer</i>				Hypotensjon, hypertensjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>					Respirasjonsdepresjon (doseavhengig av alvorlighetsgrad), apné, forverring av søvnapné, forverring av obstruktiv lungesykdom
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		Oppkast	Kvalme, gastrointestinale symptomer		Forstoppelse
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				Unormal leverfunksjonstester	Forhøyet bilirubin, forhøyede levertransaminaser, forhøyet alkalisk fosfatase
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>			Allergiske hudreaksjoner		Alopeci
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Muskelsvakhet			
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			Endring i libido, impotens, redusert orgasme		
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet</i>	Fatigue				Hypotermi

*Ved behandling med benzodiazepiner er det tidvis rapportert paradoksale reaksjoner som agitasjon, rastløshet, irritabilitet, aggressivitet, fortvilelse, raserianfall, mareritt, hallusinasjoner, psykoser og upassende atferd. Slike reaksjoner er mer sannsynlige hos barn og eldre.

Etter intramuskulær administrasjon: smerter, sviende følelse og rødhet på injeksjonsstedet er rapportert.

Etter intravenøs administrasjon: lokal flebitt, smerter umiddelbart etter injeksjonen og rødhet er observert i en observasjonsperiode på 24 timer.

1,6 % av pasientene rapporterte smerter umiddelbart etter injeksjon, og 0,5 % av pasientene rapporterte smerter 24 timer etter injeksjon.

Intraarteriell injeksjon kan forårsake arteriell krampe som kan forårsake koldbrann og kreve amputasjon (se pkt. 4.3).

Et visst tap av virkning av den sedative og hypnotiske virkningen av benzodiazepiner kan forekomme etter gjentatt bruk i flere uker. Toleranse for virkningene av benzodiazepiner kan forekomme etter gjentatt bruk.

Allerede eksisterende depresjon kan bli avslørt ved bruk av benzodiazepiner.

Hos pasienter med alvorlig sedering kan det oppstå delvis obstruksjon av luftveiene. Intravenøs administrasjon av lorazepam, alene og i en høyere dose enn anbefalt eller i den anbefalte dosen sammen med andre stoffer som brukes under anestesi, kan forårsake alvorlig sedering. Nødvendig utstyr for å holde luftveiene åpne og for å støtte respirasjon/ventilasjon må være tilgjengelig og brukes hvis det blir nødvendig.

Anterograd amnesi kan forekomme ved bruk av terapeutiske doser av lorazepam, med stigende risiko ved høyere doser. Hukommelsestapsvirkninger kan være forbundet med upassende atferd (se også pkt. 4.4).

Under administrasjon av lorazepam er propylenglykoltoksisitet (f.eks. laktatacidose, hyperosmolalitet, hypotensjon) og polyetylglykoltoksisitet (f.eks. akutt tubulær nekrose) sjelden rapportert. Andre symptomer på propylenglykoltoksisitet er non-responsivitet, takypné, takykardi, diaforese og toksisitet i sentralnervesystemet, herunder epileptiske anfall og intraventrikulær blødning. Slike symptomer kan forventes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og hos barn (se også pkt. 4.4).

Legemiddelmisbruk og avhengighet (se pkt. 4.4)

Bruk av lorazepam (også i terapeutiske doser) kan føre til fysisk avhengighet. Symptomer som er rapportert etter seponering av benzodiazepinbehandling, omfatter hodepine, muskelsmerter, angst, anspenhet, depresjon, søvnløshet, rastløshet, forvirring, irritabilitet, svetting og recidivsymptomer hvor de symptomene som lå til grunn for benzodiazepinbehandlingen, vender tilbake i forsterket form. Det kan være vanskelig å skille disse symptomene fra de opprinnelige symptomene som legemidlet ble indisert for.

I mer alvorlige tilfeller kan følgende symptomer forekomme: manglende realitetsoppfatning, depersonalisering, hyperakusi, tinnitus, nummenhet og prikking i armer og ben, følsomhet for lys, lyd og fysisk kontakt, ufrivillige bevegelser, oppkast, hallusinasjoner og krampeanfall. Krampeanfall kan forekomme oftere hos pasienter med krampelidelser eller hos pasienter som bruker andre legemidler som reduserer krampeterskelen, f.eks. antidepressiva.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer på og behandling av overdosering

Som med andre benzodiazepiner utgjør ikke overdosering en livstruende situasjon, med mindre de kombineres med andre legemidler som virker beroligende på sentralnervesystemet (herunder alkohol).

Ved håndtering av overdosering av ethvert legemiddel bør man tenke på at pasienten kan ha tatt forskjellige legemidler.

Det bør rettes spesiell oppmerksomhet mot respiratoriske og kardiovaskulære funksjoner under intensivbehandling.

Overdosering med benzodiazepiner manifesterer seg vanligvis ved grader av beroligelse av sentralnervesystemet, alt fra søvnighet til koma. I milde tilfeller kan symptomene omfatte søvnighet, mental forvirring og apati. I mer alvorlige tilfeller kan symptomene omfatte ataksi, hypotensjon, hypotoni, respirasjonsdepresjon, i sjeldne tilfeller koma (stadie 1–3) og i svært sjeldne tilfeller pasientens død.

Flumazenil kan være nyttig som motgift.

Lorazepam Macure inneholder hjelpestoffene propylenglykol og polyetylenglykol. Ulike bivirkninger er rapportert ved høye doser (500 mg/kg/dag eller mer) eller langvarig bruk av propylenglykol, slik som hyperosmolalitet, laktacidose, nyresvikt (akutt tubulær nekrose), akutt nyresvikt, kardiotoxisitet (arytmi, hypotensjon), forstyrrelser i sentralnervesystemet (depresjon, koma, anfall), respirasjonsdepresjon, dyspné, leverdysfunksjon, hemolytisk reaksjon (intravaskulær hemolyse) og hemoglobinuri, eller multisystemorgansvikt. Slik eksponering kan oppnås dersom dosen av preparatet overstiger den anbefalte dosen betydelig, se pkt. 2 for innhold.

Bivirkninger reverseres vanligvis etter avvenning fra propylenglykol, og i mer alvorlige tilfeller etter hemodialyse.

Medisinsk overvåking er nødvendig.

Det har også vært rapporter om toksisitet (f.eks. akutt tubulær nekrose) med høye doser polyetylenglykol.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: benzodiazepinderivater, ATC-kode: N05B A06

Lorazepam er et benzodiazepin. Det har anksiolytiske, sedative, hypnotiske, antiepileptiske og muskelavslappende egenskaper. Den nøyaktige virkningsmekanismen for benzodiazepiner er ennå ikke fullt klarlagt. De utøver sannsynligvis sine aktiviteter gjennom forskjellige mekanismer.

Benzodiazepiner utøver sannsynligvis sine virkninger gjennom binding til spesifikke reseptorer på forskjellige steder i sentralnervesystemet. Dermed forsterker de den synaptiske eller presynaptiske hemmingen oppnådd med gammaaminosmørsyre, eller de påvirker direkte de mekanismene som er ansvarlige for å utløse potensielle virkninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

(lorazepam) Injeksjon absorberes raskt og omtrent fullstendig ved intramuskulær administrasjon. De høyeste konsentrasjonene i plasma oppnås ca. 60–90 minutter etter intramuskulær administrasjon.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig distribusjonsvolum ca. 1,3 l/kg. Ubundet lorazepam trenger fritt inn i blod/hjerne-barrieren ved passiv diffusjon. Lorazepam er omtrent 92 % bundet til humane plasmaproteiner ved en lorazepamkonsentrasjon på 160 ng/ml.

Biotransformasjon

Lorazepam metaboliseres ved en enkel ett-trinns prosess til et farmakologisk inaktivt glukuronid. Det er minimal risiko for akkumulering etter gjentatte doser, noe som gir en bred sikkerhetsmargin. Den totale clearance av lorazepam etter intravenøs dose er ca. 1,0–1,2 mg/min/kg.

Det er ingen viktige aktive metabolitter.

Basert på *in vitro*-studier bidrar flere UGT-enzymmer til hepatisk glukuronidering av R- og S-lorazepam. Både R- og S-lorazepam ble glukuronidert med UGT2B4, 2B7 og 2B15; ekstra lever- og ekstrahepatiske UGT-enzymmer metaboliserte også både R- og S-lorazepam *in vitro*.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden er ca. 12-16 timer når det gis intramuskulært eller intravenøst. Etter en enkelt 2 mg og 4 mg intravenøs dose lorazepam til små grupper av friske forsøkspersoner (henholdsvis n=6 og n=7 individer), ble kumulativ urinutskillelse av lorazepamglukuronid estimert til å være større enn 80 % av dosen.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Nyfødte (fødsel til 1 måneds alder): Etter en enkelt 0,05 mg/kg (n=4) eller 0,1 mg/kg (n=6) intravenøs dose lorazepam ble gjennomsnittlig total clearance normalisert til kroppsvekt redusert med 80 % sammenlignet med normale voksne, terminal halveringstid forlenget 3 ganger, og distribusjonsvolumet ble redusert med 40 % hos nyfødte med asphyxia neonatorum sammenlignet med friske voksne. Alle nyfødte var ≥ 37 uker med svangerskapsalder.

Det var ingen signifikant aldersrelatert forskjell i normalisert kroppsvektclearance hos barn, ungdom og voksne, observert hos 50 barn i alderen 2,3-17,8 år. Populasjonsfarmakokinetisk analyse for pediatriske pasienter (unntatt nyfødte) antydte også lignende farmakokinetikk til voksne.

Eldre

Etter intravenøse enkeltdoser av lorazepam 1,5 til 3 mg lorazepam per injeksjon, reduserte gjennomsnittlig total kroppsclearance av lorazepam med omtrent 20 % hos eldre personer sammenlignet med yngre voksne.

Kjønn

Kjønn har ingen effekt på farmakokinetikken til lorazepam.

Nedsatt nyrefunksjon

Enkeldose farmakokinetiske studier hos pasienter med grader av nyreinsuffisiens som strekker seg fra lett nedsatt nyrefunksjon til nyresvikt, har ikke rapportert noen signifikante endringer i absorpsjon, clearance eller utskillelse av lorazepam. Hemodialyse hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til intakt lorazepam, men fjernet i vesentlig grad det inaktive glukuronid fra plasma.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen endring i clearance av lorazepam ble rapportert hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. hepatitt, alkoholisk cirrhose).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke relevant.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Propylenglykol (E1520)

Polyetylenglykol 400 (makrogol 400)

Benzylalkohol.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de legemidlene som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 18 måneder.

Stabilitet etter fortynning:

Kjemisk og fysisk holdbarhet under bruk er påvist i 1 time ved 2–8 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre det ikke er risiko for mikrobiell kontaminering på grunn av hvordan legemidlet åpnes/fortynnes. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsforhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C - 8 °C). Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning/anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Lorazepam Macure er pakket i klare glassampuller (type I, Ph.Eur) med en påfyllingskapasitet på 2 ml. Ampullene er plassert i støpte polyvinylkloridbrett som deretter er forseglet med en beskyttende transparent PE-folie.

Polyvinylkloridbrettene er plassert i en pappeske sammen med pakningsvedlegget.

Eske med 5 og 10 ampuller med 1 ml oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Lorazepam Macure er lett viskøs når det er nedkjølt.

Intramuskulær administrasjon:

For å lette intramuskulær administrasjon anbefales fortynning i en lik mengde forlikelig oppløsning, f.eks. natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon, glukose 50 mg/ml (5 %) og vann til injeksjonsvæsker.

Lorazepam Macure kan også administreres ufortynnet, hvis det administreres dypt i en stor muskelmasse.

Intravenøs administrasjon:

Ved intravenøs administrasjon skal Lorazepam Macure alltid fortynnes i en lik mengde av et av følgende fortynningsmidler: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon, glukose 50 mg/ml (5 %) og vann til injeksjonsvæsker.

Injeksjonshastigheten må ikke overskride 2 mg/min. Parenterale legemidler må kontrolleres visuelt for forekomst av partikler eller misfarging før administrasjon. Skal ikke brukes hvis løsningen har utviklet farge eller bunnfall.

Veiledning i fortynning til intravenøs bruk

Trekk opp ønsket mengde Lorazepam Macure i sprøyten, og trekk deretter langsomt opp ønsket mengde fortynningsmiddel. Trekk stempelet litt tilbake for å få et større blandingsrom. Bland straks innholdet ved å dreie sprøyten gjentatte ganger til det er dannet en homogen oppløsning. Ikke rist kraftig siden dette vil forårsake luftbobler.

Lorazepam Macure bør ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte. Ikke bruk legemiddelet hvis oppløsningen har utviklet en farge eller et bunnfall (se pkt. 4.2). Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

20-13629

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. november 2020
Dato for siste fornyelse: 23. mai 2024

10. OPPDATERINGSDATO

15.10.2024