

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lorazepam Macure 4 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ampulle inneholder 4 mg/ml lorazepam (4 mg per 1 ml ampulle).

Hjelpestoffer med kjent effekt: benzylalkohol, propylenglykol.

Hver ml inneholder 21 mg benzylalkohol.

Hver ml inneholder 840 mg propylenglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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

- som 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.

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 å administrere 0,05 mg/kg opp til høyst 4 mg minst 2 timer før den planlagte prosedyren. Dosen justeres individuelt.

Hos eldre eller svekkede pasienter eller hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon eller 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.

Pediatrisk populasjon

Lorazepam Macure hos barn under 12 år er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Bruk hos eldre og svekkede pasienter

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

Under normale betingelser bør en startdose på 2 mg være tilstrekkelig, med mindre det ønskes en høyere grad av sedering og/eller preoperativ svekkelse av hukommelsen.

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

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Lorazepam Macure anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Når Lorazepam Macure brukes hos pasienter med mild til moderat nedsatt lever- eller nyrefunksjon, 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.

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.

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.

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).

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 bloddyskrasi 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.

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).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon bør overvåkes omhyggelig, og dosen bør justeres i samsvar med deres reaksjoner. Det kan være tilstrekkelig med en lavere dose hos disse pasientene. De samme forsiktighetsregler gjelder for eldre eller svekkede pasienter og pasienter med kronisk respirasjonsinsuffisiens.

Nedsatt nyrefunksjon

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

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 geriatrike 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 7/8 timer (se også pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Lorazepam er kontraindisert hos barn under 12 år (se pkt. 4.3).

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

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 narkotikamisbruk.

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.

Benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder 21 mg benzylalkohol i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Store mengder bør brukes med forsiktighet og bare hvis det er nødvendig, spesielt hos gravide eller ammende kvinner eller personer med nedsatt lever- eller nyrefunksjon som følge av risikoen for akkumulering og toksisitet (metabolsk acidose).

Propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 840 mg propylenglykol i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

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.

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).

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. Hvis lorazepam administreres under graviditet, kan det oppstå hypotermi, respirasjonsdepresjon og hypotoni (Floppy Infant Syndrome) som følge av den farmakologiske virkningen av lorazepam hos den nyfødte. Ved langvarig bruk kan det forekomme abstinenssymptomer hos barnet.

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.

Amming

Lorazepam overføres i små mengder til morsmelken. Under bruk av Lorazepam Macure anbefales ikke amming.

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

Som alle pasienter som bruker CNS-supprimerende legemidler, bør pasienter som bruker lorazepam, 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 som følge av pasientens høye 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 suppresserer 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 ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1000)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Bloddyskrasi
Psykiatriske lidelser			Forvirring, depresjon, emosjonell likegyldighet, søvnforstyrrelser, endring i libido	Midlertidig anterograd amnesi eller hukommelseslidelse, paradoksale reaksjoner*
Nevrologiske sykdommer		Sedering, døsighet, svimmelhet, ataksi	Hodepine, redusert oppmerksomhet	
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser, diplopi	
Karsykdommer				Hypotensjon, hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer			Kvalme, gastrointestinale symptomer	
Sykdommer i lever og galleveier				Unormal leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer			Allergiske hudreaksjoner	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelsvakhet		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue			

*Ved behandling med benzodiazepiner er det tidvis rapportert paradoksale reaksjoner som agitasjon, rastløshet, irritabilitet, aggressivitet, fortvilelse, raserianfall, mareritt, hallusinasjoner, psykosar 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.

Kramper/anfall kan forekomme oftere hos pasienter med foruteksisterende krampelidelser eller hos pasienter som bruker andre legemidler som reduserer krampeterskelen, f.eks. antidepressiva.

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.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.

Tilfeller av laktacidose, hyperosmolalitet og hypotensjon muligens relatert til propylenglykol / polyetylglykol (hjelpstoff), samt tilfeller av akutt tubulær nekrose muligens relatert til polyetylglykol er rapportert ved administrasjon av lorazepam til injeksjon i en høyere dose enn anbefalt. Risikoen for disse symptomene er større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og hos barn (se pkt. 4.4).

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 absorberes raskt etter intramuskulær administrasjon. De høyeste konsentrasjonene i plasma oppnås ca. 60–90 minutter etter intramuskulær administrasjon. Den gjennomsnittlige halveringstiden for ukonjugert lorazepam i humant plasma er ca. 12–16 timer etter intramuskulær eller intravenøs administrasjon. Basert på halveringstiden oppnås en steady state-konsentrasjon innen 3–5 dager.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er 1,11 l/kg. Ved klinisk relevante konsentrasjoner er plastmaproteinbindingen for lorazepam ca. 90 %.

Biotransformasjon

Lorazepam metaboliseres hovedsakelig ved konjugering med glukuronsyre, hvorved det dannes inaktivt glukuronid. Lorazepam har ingen aktive metabolitter.

70–75 % av dosen utskilles i urin som glukuronid. Det skjer ingen signifikant hydroksylering av lorazepam, og det er ikke substrat for de N-desalkylerende enzymene i cytokrom P450-systemet.

Eliminasjon

Alder har ingen klinisk signifikant effekt på kinetikken til lorazepam. I én studie er det rapportert om en statistisk signifikant reduksjon i samlet clearance hos eldre pasienter, men halveringstiden ble ikke vesentlig påvirket.

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (hepatitt, cirrhose som følge av stort alkoholforbruk) ble det ikke observert noen endringer i clearance av lorazepam.

Nedsatt nyrefunksjon

I farmakokinetiske enkeltstudier hos pasienter med forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon som varierer fra lett nedsatt nyrefunksjon til fullstendig nyresvikt, er det ikke konstatert signifikante endringer i absorpsjon, clearance eller utskillelse av lorazepam. Elimineringen av den inaktive glukuronidmetabolitten var vesentlig redusert. I en studie hvor lorazepam ble administrert sub-kronisk til 2 pasienter med kronisk nedsatt nyrefunksjon, ble det rapportert redusert eliminering og en samtidig forlengelse av halveringstiden for lorazepam. Hemodialyse hadde ingen signifikant virkning på farmakokinetikken til ikke-metabolisert lorazepam, men forårsaket vesentlig clearance av det inaktive plasmaglukuronidet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke relevant.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Makrogol 400
Benzylalkohol
Propylenglykol

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 pappekasse 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.

Veiledning i fortynning til intravenøs bruk

Trekk opp ønsket mengde Lorazepam Macure i sprøyten, og sug 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

17.01.2024