

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lorazepam Macure 4 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 4 mg loratsepaamia. Yksi ampulli, jossa on yksi millilitra, sisältää 4 mg loratsepaamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra sisältää 21 mg bentsyylialkoholia, 840 mg propyleeniglykolia ja 189 mg polyetyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai lähes väritön hypertoninen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lorazepam Macure on tarkoitettu aikuisille ja yli 12 vuoden ikäisille nuorille:

- esilääkitykseksi ennen kirurgisia tai diagnostisia toimenpiteitä
- patologisen ahdistuksen ja jännittyneisyyden oireenmukaiseen hoitoon potilaille, jotka jostain syystä eivät voi käyttää suun kautta otettavaa lääkitystä.

Lorazepam Macure on tarkoitettu aikuisille, nuorille, lapsille ja vähintään 1 kuukauden ikäisille vauvoille:

- status epilepticuksen hallintaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Esilääkitys

Suurimman mahdollisen hyödyn saavuttamiseksi annos määritetään potilaan painon mukaan (tavallinen annos on 2-4 mg) ja annetaan seuraavasti:

a) laskimoon:

Optimaalisen vaikutuksen saavuttamiseksi annetaan 0,044 mg/kg mutta yhteensä enintään 2 mg 15–20 minuuttia ennen toimenpidettä.

Tämä annos laskimoon annettuna riittää useimpien aikuispotilaiden sedaatioon eikä sitä normaalisti pidä ylittää yli 50-vuotiailla potilailla.

Suurempia annoksia aina 0,05 mg/kg asti (yhteensä enintään 4 mg) voidaan käyttää.

Tarpeelliset ilmatievälineet on oltava välittömästi saatavilla annettaessa Lorazepam Macure -valmistetta laskimoon.

b) lihakseen:

Optimaalinen vaikutus saavutetaan antamalla 0,05 mg/kg (yhteensä enintään 4 mg) vähintään 2 tuntia ennen suunniteltua toimenpidettä. Annos säädetään potilaskohtaisesti.

Potilaille, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on vakava hengityselin- tai sydänsairaus, suositellaan annoksen pienentämistä.

Jos käytetään paikallispuudutusta tai diagnostinen toimenpide edellyttää potilaalta toimintaa, voi olla aiheellista antaa samanaikaisesti kipulääkettä.

Annosta tulee pienentää, jos samalla annetaan keskushermostoa lamaavaa ainetta.

Lorazepam Macure -valmistetta ei pidä sekoittaa muun lääkkeen joukkoon samaan ruiskuun.

Patologisen ahdistuksen ja jännittyneisyyden oireenmukainen hoito potilaille, jotka jostain syystä eivät voi käyttää suun kautta otettavaa lääkitystä

Suosittelu aloitusannos on 2-4 mg laskimoon tai lihakseen eli 0,05 mg/kg (laskimoon antaminen on suositeltavaa).

Tarvittaessa uusi annos voidaan antaa 2 tunnin kuluttua. Heti kun akuutit oireet on saatu hallintaan, potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa oireet aiheuttaneeseen sairauteen.

Loratsepaamitabletteja voidaan harkita, jos on tarpeen jatkaa betnsodiatsepiinihoitoa.

Status epilepticus

Aikuiset: 4 mg laskimoon.

Iäkkäät: Iäkkäillä vaste saatetaan saavuttaa pienemmällä annoksella. Puolet tavanomaisesta aikuisten annoksesta voi riittää.

Pediatriiset potilaat (vähintään 1 kuukauden ikäiset)

0,1 mg/kg laskimoon. Enintään 4 mg/annos.

Infuusionopeus ei saa olla yli 2 mg/min.

Jos kohtausta kestää yli 10–15 minuuttia, lääkäri voi päättää antaa toisen annoksen. Potilaalle saa antaa enintään 2 annosta.

Lorazepam Macure -valmisteen apuaineiden kertymisen aiheuttaman potentiaalisen toksisuusrisikin vuoksi enimmäisannosta ei saa antaa uudelleen 24 tunnin sisällä < 5-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Lorazepam Macure -valmiste on vasta-aiheinen alle 12-vuotiaille lapsille, paitsi käyttöaiheessa status epilepticus, jossa se on vasta-aiheinen vastasyntyneille (ks. kohdat 4.1, 4.3 ja 4.4).

Käyttö iäkkäille ja heikkokuntoisille potilaille

Iäkkäiden ja heikkokuntoisten potilaiden aloitusannosta on pienennettävä noin 50 % ja annostusta säädetävä tarpeen ja potilaan sietokyvyn mukaan (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että yli 50-vuotiaiden potilaiden sedaatio on syvempi ja pitkäkestoisempi, kun loratsepaami annetaan laskimoon.

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Lorazepam Macure -valmiste on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta. Kun Lorazepam Macure -valmistetta annetaan munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle, suositellaan 0,05 mg/kg (enintään 2 mg) aloitusannosta.

Antotapa

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamiseen ennen sen antamista.

Hoitoa tulee antaa paikassa, jossa sydämen ja hengityksen toimintaa voidaan seurata ja saatavilla on elvytysvälineet. Tämä on erityisen tärkeää imeväisten ja iäkkäiden potilaiden tapauksessa. Ks. kohta 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

Lorazepam Macure -valmistetta ei saa antaa valtimoon. Muiden injektoitavien bentsodiatsepiinien tavoin valtimoon annettu injektio voi aiheuttaa valtimonsupistuksen, josta voi seurata mahdollisesti amputaatioon johtava kuolio.

Lorazepam Macure on vasta-aiheinen myös potilaille, joilla on

- uniapneaoireyhtymä
- vakava hengitysvaje
- todettu yliherkkyys bentsodiatsepiineille
- myasthenia gravis
- vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta.

Lorazepam Macure on vasta-aiheinen alle 12-vuotiaille lapsille, paitsi käyttöaiheessa status epilepticus, jossa se on vasta-aiheinen vastasyntyneille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Anto laskimoon

Laskimoon annettava loratsepaami on laimennettava vastaavalla määrällä yhteensopivaa laimenninta (ks. kohta 6.6).

Lääke annetaan laskimoon hitaasti ja toistuvasti.

On varmistettava, että injektio ei mene valtimoon eikä tapahdu perivaskulaarista ekstravasaatiota.

Alkoholi

Loratsepaami vähentää alkoholin ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden sietoa, ja potilaita on siksi neuvottava joko välttämään Lorazepam Macure -valmisteen käyttöä tai pienentämään lääkemannosta.

Bentsodiatsepiinien keskushermostolle aiheuttaman yleisen additiivisen lamausvaikutuksen takia alkoholijuomien käytöstä pitäisi pidättäytyä vähintään 24–48 tuntia Lorazepam Macure -valmisteen saamisen jälkeen.

Reaktio- ja suorituskyvyn aleneminen

Loratsepaamilla hoidetut potilaat suositellaan pidettäväksi tarkkailtavana 24 tuntia viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Jos loratsepaamia annetaan poliklinisesti ennen lyhytkestoista toimenpidettä, potilaalla on oltava vastuullinen täysi-ikäinen saattaja hänen päästessään sairaalasta.

Potilaille on kerrottava, että heidän ei pidä kuljettaa ajoneuvoa eikä tehdä tarkkuutta vaativia tehtäviä 24-48 tuntiin lääkkeen saamisen jälkeen.

Suorituskyky voi pysyä alentuneena tavallista pitempään iäkkäillä potilailla, käytettäessä samanaikaisesti muita lääkkeitä, kirurgisen toimenpiteen aiheuttaman rasituksen seurauksena tai potilaan yleistilan takia. Potilaita on myös varoitettava siitä, että liian aikainen liikkeelle lähteminen (alle 8 tuntia loratsepaamin antamisen jälkeen) voi johtaa kompastumiseen ja loukkaantumiseen.

Tähystystutkimukset

Käytettävissä ei ole riittävästi tietoja loratsepaamin käytön sallimiseksi polikliinisissä tähystystutkimuksissa.

Sairaalapotilaille tehtävissä tähystyksissä edellytetään riittävää seurantaa heräämössä toimenpiteen jälkeen, ja nielurefleksii on vaimennettava paikallispuudutuksella ennen tähystystutkimusta.

Kooma ja sokki

Käytettävissä ei ole tietoja, joiden perusteella loratsepaamin käyttö voitaisiin sallia kooman tai sokin yhteydessä.

Skopolamiinin samanaikainen käyttö

Skopolamiinin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä yhdistelmä saattaa lisätä sedaation, hallusinaatioiden ja irrationaalisen käyttäytymisen esiintymistä.

Status epilepticus

Loratsepaamin antamisessa status epilepticus -potilaille on noudatettava varovaisuutta. Tämä koskee erityisesti potilaita, jotka ovat saaneet muita keskushermostoa lamaavia aineita tai jotka ovat vakavasti sairaita.

Hengityslaman ja hengitysteiden osittaisen tukkeutumisen mahdollisuus on otettava huomioon. Asianmukaiset elvytysvälineet on oltava saatavilla.

Psykoottiset sairaudet ja masennushäiriöt

Loratsepaamia ei ole tarkoitettu psykoottisten sairauksien eikä masennushäiriöiden ensisijaiseksi hoidoksi, eikä sitä pidä käyttää masennuspotilaiden monoterapiana.

Bentsodiatsepiineilla voi olla estoja vähentävä vaikutus ja ne voivat laukaista itsemurhataipumuksia masennuspotilailla.

Loratsepaamin pitkäaikaiskäyttö

Loratsepaamin pitkäaikaiskäyttöä tukevia tutkimustuloksia ei ole.

Joillekin potilaille on kehittynyt veridyskrasioita bentsodiatsepiinihoidon aikana ja joillakin on todettu kohonneita maksaentsyymi-arvoja.

Potilaiden veriarvoja ja maksan toimintaa tulisi seurata säännöllisesti, jos pitkäaikainen hoito katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi.

Pitkäaikainen bentsodiatsepiinihoito lopetetaan asteittain.

Toleranssi

Bentsodiatsepiinien rauhoittava ja nukuttava vaikutus saattaa heikentyä jonkin verran useita viikkoja kestävässä jatkuvassa käytössä. Bentsodiatsepiinin vaikutuksille saattaa jatkuvassa käytössä kehittyä toleranssi (ks. kohta 4.8).

Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta

Loratsepaamia ei suositella potilaille, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta. Jos loratsepaamia käytetään munuaisten vajaatoimintaa tai lievää vai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, on käytettävä pienintä tehoavaa annosta, sillä vaikutuksen kesto saattaa tällaisissa tapauksissa pitkittyä.

Potilaita, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt, on seurattava tarkasti.

Samat varotoimet koskevat sekä iäkkäitä ja heikkokuntoisia potilaita että kroonista hengitysvajetta sairastavia potilaita.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

On noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on akuutti ahdaskulmaglaukooma.

Paradoksaaliset reaktiot

Ahdistuneisuus voi olla monen muun häiriön oire. On otettava huomioon, että sen taustalla voi olla fyysinen tai psyykinen sairaus, johon on olemassa spesifinen hoito.

Bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on toisinaan raportoitu paradoksaalisia reaktioita, kuten rauhattomuutta, kiihtyneisyyttä, ärtyisyyttä, aggressiivisuutta, toivottomuutta, vihanpuuskaa, painajaisunia, hallusinaatioita, psykooseja ja epäasiallista käyttäytymistä. Paradoksaalisia reaktioita esiintyy todennäköisimmin lapsi- ja vanhuspotilailla. Mikäli paradoksaalisia reaktioita havaitaan, lääkitys pitää lopettaa.

Hypotensio

Vaikka hypotensiota on esiintynyt vain harvoin, bentsodiatsepiineja on käytettävä varoen potilaille, joilla verenpaineen lasku saattaa aiheuttaa kardiovaskulaarisia tai aivoverenkierron komplikaatioita. Tämä on erityisen tärkeää iäkkäiden potilaiden kohdalla.

Ruuansulatuskanavan alkupään häiriö

Rotilla, joille oli annettu loratsepaamia 6 mg/kg päivässä yli vuoden ajan, havaittiin ruokatorven laajentumaa. Annos, jolla ei vielä ollut tätä vaikutusta, oli 1,25 mg/kg päivässä (noin kuusinkertainen verrattuna ihmisen suurimpaan terapeuttiseen annokseen, joka on 10 mg päivässä). Muutos korjaantui ainoastaan silloin, kun loratsepaamin antaminen lopetettiin kahden kuukauden sisällä ruokatorven laajentuman havaitsemisesta. Tämän ilmiön kliininen merkitys on epäselvä. Varovaisuus on joka tapauksessa tarpeen loratsepaamin pitkäaikaiskäytössä ja vanhuksille käytettäessä.

Ruuansulatuskanavan alkupään häiriön mahdollisia oireita on tarkkailtava säännöllisesti.

Loratsepaamin pitkäaikaista käyttöä ei suositella.

Anterogradinen amnesia

Bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa anterogradista amnesiaa. Se ilmenee yleensä vasta useita tunteja lääkkeen ottamisen jälkeen. Riskin vähentämiseksi potilaan tulee voida nukkua yhtäjaksoisesti 7–8 tuntia (ks. myös kohta 4.8).

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Loratsepaamin ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten loratsepaamia, voidaan määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä loratsepaamia samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Suositellaan painokkaasti tiedottamaan näiden oireiden mahdollisuudesta potilaille ja heidän mahdollisille hoitajilleen (ks. kohta 4.5).

Lääkkeiden väärinkäyttö ja lääkeriippuvuus

Väärinkäytöstä ja riippuvuudesta ei ole kliinisiä tietoja. Suun kautta otettavista bentsodiatsepiineistä saatujen kokemusten perusteella lääkäreiden on kuitenkin syytä muistaa, että loratsepaamin jatkuva pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa fyysisistä ja/tai psyykkistä riippuvuutta.

Riski kasvaa annoksen suurentuessa ja hoidon keston pidentyessä ja on erityisen suuri potilailla, joilla on ollut alkoholin, huumeiden tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Jos potilaalle kehittyy fyysinen riippuvuus, hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita. Suun kautta otettavien bentsodiatsepiinien käytön lopettamiseen liittyvinä oireina on raportoitu mm. seuraavia: päänsärky, lihaskipu, ahdistuneisuus, jännittyneisyys, masennus, unettomuus, levottomuus, sekavuus, ärtyisyys, hikoilu sekä keskeytysoireet (rebound), eli bentsodiatsepiinihoitoon johtaneiden oireiden palaaminen entistä voimakkaampina. Saattaa olla vaikeaa erottaa näitä oireista, joihin lääkettä alun perin määrättiin.

Vakavissa tapauksissa voi esiintyä seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakusia, tinnitus, raajojen puutuminen ja pistely, yliherkkyys valolle, melulle ja kosketukselle, pakkoliikkeet, oksentelu, aistiharhat ja kouristukset. Kouristukset voivat olla yleisempiä potilailla, joilla on ennestään kouristuksia aiheuttava sairaus tai jotka käyttävät kouristuskynnystä madaltavia lääkkeitä, kuten masennuslääkkeitä.

Vieroitusoireet, erityisesti vakavat ovat yleisempiä potilailla, joita on hoidettu pitkään suurilla annoksilla. Vieroitusoireita on kuitenkin raportoitu myös silloin, kun terapeuttisilla annoksilla toteutettu bentsodiatsepiinihoito on lopetettu, varsinkin jos lääkitys on lopetettu äkillisesti. Koska vieroitusoireiden ja keskeytysoireyhtymän (rebound) riski on suurempi hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä, lääkkeen käyttö pitäisi lopettaa asteittain.

Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot

Vaikaa-asteisia anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä. Potilailla, jotka ovat ottaneet ensimmäisen tai sitä seuraavia annoksia bentsodiatsepiineja, on raportoitu angioedeemataapauksia, jotka liittyvät kieleen, äänielimeen tai kurkunpään. Joillakin bentsodiatsepiineja ottaneilla potilailla on esiintynyt muita oireita, kuten hengenahdistusta, nielun turpoamista tai pahoinvointia ja oksentelua (ks. kohta 4.8). Jotkut potilaat tarvitsivat kiireellistä lääkärihoitoa. Jos angioedeemaan liittyy kieli, äänielin tai kurkunpää, voi esiintyä mahdollisesti kuolemaan johtavaa ilmesteiden tukkeutumista. Potilaille, joille kehittyy angioedeema bentsodiatsepiinihoidon aikana, ei saa enää antaa tällaista lääkevalmistetta.

Iäkkäät potilaat

Kuten aina esilääkityksen yhteydessä, äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava myös loratsepaamin antamisessa iäkkäille tai vakavasti sairaille potilaille tai potilaille, joilla on rajoittunut keuhkokapasiteetti (keuhkohtaumatauti, uniapneaoireyhtymä), hengityskatkosten ja/tai hypoksisen sydämen vajaatoiminnan mahdollisuuden takia. Elvytysvälineet hengityksen avustamiseen on oltava helposti saatavilla.

Loratsepaamin käytössä iäkkäille potilaille on oltava varovainen sedaation ja/tai tuki- ja liikuntaelinten heikkouden riskin vuoksi, sillä ne voivat lisätä kaatumisvaaraa. Kaatumisella voi tässä potilasjoukossa olla vakavia seurauksia. Annosta on pienennettävä iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Loratsepaamin käyttö on vasta-aiheista alle 12 vuoden ikäisille lapsille, paitsi käyttöaiheessa status epilepticus (ks. kohdat 4.1, 4.3 ja 4.4).

Loratsepaamin antamisesta seuranneita epileptisiä kohtauksia ja myoklonusta on raportoitu erityisesti vastasyntyneillä, joiden syntymäpaino oli hyvin alhainen.

Lorazepam Macure sisältää bentsyylialkoholia, polyetyleeniglykolia ja propyleeniglykolia (ks. kohta 4.4 ”Tietoa apuaineista”). Lapset saattavat olla yliherkkiä bentsyylialkoholille, polyetyleeniglykolille ja propyleeniglykolille.

Tietoa apuaineista

Lorazepam Macure sisältää bentsyylialkoholia, polyetyleeniglykolia ja propyleeniglykolia.

Apuaineiden kertymisen ja toksisuuden vaara alle 5-vuotiailla lapsipotilailla ja muilla erityisryhmillä.

Kaikki nämä apuaineet ovat alkoholidehydrogenaasin substraatteja ja voivat saturoida metabolian ja suurentaa apuaineiden kertymisen vaaraa, joka voi johtaa toksisuuteen. Alle 5-vuotiaat lapsipotilaat ovat erityisen haavoittuvaisia kypsyttömän munuais- ja metaboliakapasiteetin vuoksi.

Vaara koskee myös potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, jotka ovat raskaana tai imettävät (ks. kohta 4.6) sekä potilaita, joilla on heikentynyt alkoholi- ja aldehydidehydrogenaasientsyymijärjestelmä.

Samanaikaisessa muiden alkoholidehydrogenaasisubstraattien (esim. etanolin) annossa on tärkeää ottaa huomioon yhdistetty päivittäinen metabolinen taakka. Erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa toistuvia annoksia.

Kuhunkin yksittäiseen apuaineeseen liittyvistä lisäriskeistä on yhteenvedo alla.

Propyleeniglykoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 840 mg propyleeniglykolia per ampulli, joka vastaa 840 mg/ml.

Lääkärin on valvottava mm. osmolaarisen ja/tai anionivajeen mittauksin niiden potilaiden hoitoa, joilla on heikentynyt munuaisten ja/tai maksan toiminta ja jotka saavat propyleeniglykoliannoksia ≥ 50 mg/kg/vrk. Useita propyleeniglykoliin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaisten toimintahäiriöitä (akuutti tubulusnekroosi), akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja maksan toimintahäiriöitä on raportoitu.

Propyleeniglykolin kertymiselle ja siihen mahdollisesti liittyville haittatapahtumille alttiita ryhmiä ovat disulfiraami- tai metronidatsolihoitoa saavat potilaat.

Propyleeniglykoliannokset ≥ 1 mg/kg/vrk saattavat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille, kun taas annokset ≥ 50 mg/kg/vrk saattavat aiheuttaa haittavaikutuksia alle 5-vuotiaille lapsille, etenkin jos vauva tai lapsi saa muita propyleeniglykolia tai alkoholia sisältäviä lääkevalmisteita.

Propyleeniglykoliannosten ≥ 50 mg/kg/vrk käyttöä raskaana oleville tai imettäville naisille tulee harkita vain tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.6).

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää 21 mg bentsyylialkoholia per ampulli, mikä vastaa 21 mg/ml. Säilytysaine bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia ("gasping-oireyhtymä"). Toksisuus on todennäköisempää ennenaikaisesti syntyneillä ja pienen syntymäpainon vastasyntyneillä. Bentsyylialkoholia sisältäviä lääkevalmisteita ei saa antaa alle 3-vuotiaille lapsille 1 viikkoa pidempään, ellei se ole välttämätöntä. Vaikka tämän valmisteen tavanomaisista terapeuttisista annoksista vapautuu yleensä huomattavasti pienempiä määriä bentsyylialkoholia kuin gasping-oireyhtymän yhteydessä raportoidut määrät, bentsyylialkoholin pienintä mahdollisesti toksista annosta ei tunneta.

Polyetyleeniglykoli

Lorazepam Macure sisältää polyetyleeniglykolia (ks. kohta 2). Polyetyleeniglykolin aiheuttamaa toksisuutta (esim. akuuttia tubulusnekroosia) on raportoitu Lorazepam Macure -valmisteen annon aikana, suositeltua suuremmat annokset mukaan lukien.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden bentsodiatsepiinien tapaan loratsepaami voimistaa muiden aineiden, kuten alkoholin, barbituraattien, psykoosilääkkeiden, sedatiivien, unilääkkeiden, anksiolyyttien, masennuslääkkeiden, huumaavien kipulääkkeiden, sedatiivisten antihistamiinien, antikonvulsanttien ja anesteettien kanssa käytettynä niiden keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

Tiettyjä maksaentsyymejä (etenkin sytokromi P450) estävät yhdisteet saattavat voimistaa bentsodiatsepiinien vaikutusta. Tämä koskee vähäisemmässä määrin myös bentsodiatsepiineja, jotka metaboloituvat ainoastaan konjugoitumalla.

Alkoholi

Samanaikaista käyttöä alkoholin kanssa ei suositella.

Haloperidoli

Loratsepaamin ja haloperidolin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu hengityskatkoja, koomaa, bradykardiaa, sydänpysähdyksiä ja kuolemia.

Skopolamiini

Skopolamiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on havaittu sedaation, harha-aistimusten ja irrationaalisen käyttäytymisen lisääntymistä.

Klotsapiini

Klotsapiinin ja loratsepaamin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa huomattavaa sedaatiota, lisääntynyttä syljeneritystä sekä ataksiaa.

Valproaatti

Valproaatti saattaa estää loratsepaamin glukuronidaatiota (lisääntynyt pitoisuus seerumissa: lisääntynyt uneliaisuuden riski).

Probenesidi

Probenesidi pidentää loratsepaamin puoliintumisaikaa ja alentaa puhdistumaa glukuronidaation estymisen takia.

Opioidit

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten loratsepaamin, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä keskushermostoa lamaavan vaikutuksen lisääntymisen takia. Samanaikaisessa käytössä annosta ja kestoaikaa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Teofylliini/aminofylliini

Teofylliinin tai aminofylliinin käyttö voi heikentää bentsodiatsepiinien ja myös loratsepaamin rauhoittavaa vaikutusta.

Laboratoriokokeisiin liittyvistä yhteisvaikutuksista ei ole havaintoja eikä raportteja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Loratsepaamin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoja.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion- ja sikiönkehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen. Lorazepam Macure -valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä, ja tällöin mahdollisimman lyhyen aikaa mahdollisimman pienellä annoksella.

Jos lääkevalmistetta annetaan pakottavista syistä raskauden loppuvaiheessa tai suurina annoksina synnytyksen aikana, on odotettavissa vastasyntyneeseen kohdistuvia vaikutuksia, kuten hypotermiaa, hypotoniaa ja kohtalaista hengityslamaa, hengityskatkoja, imemisvaikeuksia ja heikentynyttä metabolista vastetta kylmästressille (velton lapsen oireyhtymä) yhdisteen farmakologisen vaikutuksen takia.

Lisäksi vauvoille, joiden äidit käyttivät bentsodiatsepiineja pitkäkestoisesti raskauden myöhempien vaiheiden aikana, on saattanut kehittyä fyysinen riippuvuus, ja he voivat olla vaarassa saada vieroitusoireita postnataalisen vaiheen aikana.

Lorazepam Macure sisältää bentsyylialkoholia ja propyleeniglykolia (ks. kohta 4.4).

Bentsyylialkoholi voi läpäistä istukan.

Propyleeniglykoliannosten ≥ 50 mg/kg/vrk käyttöä raskaana oleville naisille tulee harkita vain tapauskohtaisesti.

Imetys

Loratsepaami erittyy ihmisen rintamaitoon, joten sitä ei saa käyttää imetyksen aikana, ellei hoidosta naiselle koituvaa hyötyä katsota lapseen mahdollisesti kohdistuvaa riskiä suuremmaksi.

Lorazepam Macure sisältää bentsyylialkoholia ja propyleeniglykolia (ks. kohta 4.4 ”Tietoa apuaineista”). Äidin seerumissa oleva bentsyylialkoholi erittyy todennäköisesti rintamaitoon. Propyleeniglykolin ei ole osoitettu aiheuttavan lisääntymis- tai kehitystoksisuutta eläimille tai ihmisille, mutta propyleeniglykoli erittyy rintamaitoon. Propyleeniglykoliannosten ≥ 50 mg/kg/vrk käyttöä imettäville naisille tulee harkita tapauskohtaisesti.

Hedelmällisyys

Parenteraalisesti annetun loratsepaamin mahdollisesta vaikutuksesta naisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Loratsepaania käyttäviä potilaita on varoitettava käyttämästä vaarallisia koneita ja kuljettamasta ajoneuvoja niin kauan kuin he tuntevat uneliaisuutta tai huimausta.

Potilaille on kerrottava, että heidän ei pidä kuljettaa ajoneuvoa eikä tehdä tarkkuutta vaativia tehtäviä 24–48 tuntiin loratsepaamin saamisen jälkeen. Suorituskyky voi pysyä alentuneena tavallista pitempään potilaan iästä riippuen käytettäessä samanaikaisesti muita aineita, kirurgisen toimenpiteen aiheuttaman rasituksen seurauksena tai potilaan yleistilan takia.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia esiintyy tavallisesti hoidon alussa. Yleensä ne lievittyvät tai häviävät kokonaan hoidon jatkuessa tai annosta pienennettäessä.

Raportoidut haittavaikutukset riippuvat annoksesta, antoreitistä sekä muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä.

Seuraavassa luetellaan ilmoitetut haittavaikutukset. Haittavaikutusten yleisyysluokat ovat Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Veri ja imukudos</i>				Veridyskrasiat	Trombosytopenia, agranulosytoosi, pansytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>					Anafylaktiset/ anafylaktoidiset reaktiot, angioedeema
<i>Umpieritys</i>					Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>					Hyponatremia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Masennuksen ilmeneminen	Sekavuus, masennus, tunteiden	Ohimenevä anterogradinen amnesia tai	Euforia, itsemurha-ajatukset/

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
			turtuminen, unihäiriöt, libidon muutokset	muistihäiriö, paradoksaaliset reaktiot*	-yritykset
<i>Hermosto</i>		Sedaatio, uneliaisuus, huimaus, ataksia	Päänsärky, vireyden heikkeneminen		Ekstrapyramidaaliset oireet, vapina, dysartria, kouristukset, kooma
<i>Silmät</i>			Näköhäiriöt, kahtena näkeminen		
<i>Verisuonisto</i>				Hypotensio, hypertensio	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					Hengityslama (vaikeusaste riippuu annoksesta), hengityskatkos, uniapnean paheneminen, ahtauttavan keuhkosairauden paheneminen
<i>Ruuansulatuselimistö</i>		Oksentelu	Pahoinvointi, ruoansulatuskanavan oireet		Ummetus
<i>Maksa ja sappi</i>				Epänormaalit maksan toimintakoetulokset	Bilirubiiniarvon nousu, maksan transaminaasiarvojen nousu, alkalisen fosfataasiarvon nousu
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>			Allergiset ihoreaktiot		Hiustenlähtö
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Lihashaikkous			
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Libidon muutokset, impotenssi, orgasmivaikeudet		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Uupumus				Hypotermia

*Bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on toisinaan raportoitu paradoksaalisia reaktioita, kuten kiihtyneisyyttä, hermostuneisuutta, ärtyisyyttä, aggressiivisuutta, toivottomuutta, vihanpuuskaa, painajaisunia, hallusinaatioita, psykooseja ja epäasiallista käyttäytymistä. Paradoksaalisia reaktioita esiintyy todennäköisimmin lapsi- ja vanhuspotilailla.

Lihakseen antamisen yhteydessä on raportoitu pistoskohdan kipua, polttelua ja punoitusta.

Laskimoon antamisen yhteydessä on havaittu paikallista laskimotulehdusta, pistoksenjälkeistä kipua sekä punoitusta 24 tunnin seuranta-aikana.

Potilaista 1,6 % on ilmoittanut tunteneensa kipua heti pistoksen jälkeen, ja 0,5 % potilaista on ilmoittanut tunteneensa kipua vielä 24 tunnin päästä pistoksen antamisesta.

Valtimoon annettu pistos voi aiheuttaa valtimospasmin, josta voi seurata mahdollisesti amputaatioon johtava kuolio (ks. kohta 4.3).

Bentsodiatsepiinien rauhoittava ja nukuttava vaikutus saattaa heikentyä jonkin verran useita viikkoja kestävässä jatkuvassa käytössä.

Bentsodiatsepiinien vaikutuksille saattaa jatkuvassa käytössä kehittyä toleranssi.

Olemassa oleva masennus voi tulla esiin bentsodiatsepiinien käytön aikana.

Vakavan sedaation yhteydessä potilaan hengitystiet saattavat tukkeutua osittain. Laskimoon annettu loratsepaami voi suositeltua isompina annoksina yksinään tai suositellulla annoksella yhdessä muiden anestesian yhteydessä annettavien aineiden kanssa aiheuttaa vakavan sedaation.

Siksi saatavilla on oltava tarvittavat laitteet ilmäteiden auki pitämiseksi ja hengityksen/ventilaation tukemiseksi, ja niitä on tarvittaessa käytettävä.

Anterogradista amnesiaa voi esiintyä loratsepaamin terapeuttisilla annoksilla, ja suuremmilla annoksilla sen riski kasvaa. Muistamattomuuteen saattaa liittyä epäasiallista käytöstä (ks. myös kohta 4.4).

Loratsepaamin antamisen yhteydessä on harvinaisena raportoitu propyleeniglykolitoksisuutta (esim. laktaattiasidoosi, hyperosmolaalisuus, hypotensio).

Muita propyleeniglykolitoksisuuden oireita ovat reagoimattomuus, tiheä hengitys, takykardia, runsas hikoilu ja keskushermostotoksisuus, mukaan lukien epileptiset kohtaukset ja aivokammioverenvuoto. Näitä oireita voi esiintyä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä lapsilla (ks. myös kohta 4.4).

Lääkkeiden väärinkäyttö ja lääkeriippuvuus (ks. kohta 4.4)

Loratsepaamin käyttö (myös terapeuttisina annoksina) saattaa aiheuttaa fyysistä riippuvuutta.

Bentsodiatsepiinihoidon lopettamisen aiheuttamina oireina on raportoitu päänsärkyä, lihaskipua, ahdistuneisuutta, jännittyneisyyttä, masennusta, unettomuutta, levottomuutta, sekavuutta, ärtyisyyttä ja hikoilua sekä keskeytysoireita (rebound), eli bentsodiatsepiinihoitoon johtaneet oireet ovat palanneet entistä voimakkaampina. Saattaa olla vaikeaa erottaa näitä oireista, joiden hoitoon lääke oli alun perin tarkoitettu.

Vakavissa tapauksissa voi esiintyä seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakusia, tinnitus, raajojen puutuminen ja pistely, yliherkkyys valolle, äänelle ja kosketukselle, pakkoliikkeet, oksentelu, aistiharhat ja kouristukset.

Kouristukset voivat olla yleisempiä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai jotka käyttävät kouristuskynnystä madaltavia lääkkeitä, kuten masennuslääkkeitä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet ja hoito

Muiden bentsodiatsepiinien tavoin yliannostus ei aiheuta henkeä uhkaavaa tilaa paitsi silloin, kun samalla on käytetty muita keskushermostoa lamaavia aineita (mukaan lukien alkoholi).

Minkä tahansa lääkkeen yliannostuksen hoidossa on otettava huomioon, että potilas on voinut ottaa muitakin lääkkeitä.

Tehohoidossa on erityisesti kiinnitettävä huomiota hengitystoimintaan ja kardiovaskulaariseen toimintaan.

Bentsodiatsepiinin yliannostus aiheuttaa yleensä jonkinasteista keskushermoston toiminnan alenemista, jonka voimakkuus voi vaihdella uneliaisuudesta koomaan. Lievissä tapauksissa oireina esiintyy uneliaisuutta, sekavuutta ja letargiaa. Vakavissa tapauksissa seurauksena voi olla ataksia, hypotensio, hypotonia, hengityslama, harvinaisena kooma (tasot 1–3) ja erittäin harvinaisena potilaan kuolema.

Flumatseniili saattaa olla tehokas vastalääke.

Lorazepam Macure sisältää apuaineina propyleeniglykolia ja polyetyleeniglykolia. Erilaisia haittatahtumia, kuten hyperosmolaliteettia, maitohappoosidoosia, munuaisten toimintahäiriöitä (akuutti tubulusnekroosi), akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, kardiotoksisuutta (rytmihäiriö, hypotensio), keskushermoston häiriöitä (masennus, kooma, kouristukset), hengityslamaa, hengenahdistusta, maksan toimintahäiriöitä, hemolyyttistä reaktiota (suonensisäinen hemolyysi) ja hemoglobinuriaa tai monielinvauriota, on raportoitu suurilla annoksilla (500 mg/kg/vrk tai yli) tai pitkäaikaisessa propyleeniglykolin käytössä. Tällainen altistus voidaan saavuttaa, jos valmisteen annos on merkittävästi suositeltua annosta suurempi, ks. tarkemmat tiedot kohdasta 2.

Haittavaikutukset yleensä korjautuvat propyleeniglykolin käytön lopettamisen jälkeen, vakavammissa tapauksissa hemodialyysin jälkeen.

Lääkärin on seurattava hoitoa.

Toksisuutta (esim. akuuttia tubulusnekroosia) on raportoitu myös suurten polyetyleeniglykoliannosten yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N05BA06.

Loratsepaami on bentsodiatsepiini. Sillä on anksiolyyttisiä, sedatiivisia, hypnoottisia, kouristuksia ehkäiseviä ja lihaksia rentouttavia ominaisuuksia. Bentsodiatsepiinien tarkkaa vaikutusmekanismia ei ole vielä täysin selvitetty. Niillä näyttää olevan useita eri vaikutusmekanismeja. Bentsodiatsepiinien vaikutuksen otaksutaan perustuvan siihen, että ne sitoutuvat spesifisiin reseptoreihin eri puolilla keskushermostoa. Tällöin ne vahvistavat gamma-aminovoihapon välittämän synaptisen tai presynaptisen inhibition vaikutuksia tai vaikuttavat suoraan aktiopotentiaalia synnyttäviin mekanismeihin.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Lihakseen annettu loratsepaami-injektioneste imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuudet plasmassa todetaan noin 60–90 minuutissa lihakseen antamisen jälkeen.

Jakautuminen

Laskimoon annon jälkeen keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 1,3 l/kg. Sitoutumaton loratsepaami läpäisee veri-aivoesteen helposti passiivisen diffuusion kautta. Loratsepaami sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 92-prosenttisesti loratsepaamipitoisuuden ollessa 160 ng/ml.

Biotransformaatio

Loratsepaami metaboloituu yksinkertaisessa yksivaiheisessa prosessissa farmakologisesti inaktiiviseksi glukuronidiksi. Toistuvassa annostelussa lääkeaineen kertymisen riski on hyvin pieni, joten turvallisuusmarginaali on suuri. Loratsepaamin kokonaispuhdistuma laskimoon annetun annoksen jälkeen on noin 1,0–1,2 mg/min/kg.

Merkittäviä aktiivisia metaboliitteja ei ole.

In vitro -tutkimusten perusteella maksassa tapahtuvaan R- ja S-loratsepaamin glukuronidaatioon osallistuu useita UGT-entsyymejä. Sekä R- että S-loratsepaami glukuronidoituvat UGT2B4:n, UGT2B7:n ja UGT2B15:n vaikutuksesta, ja myös muut UGT-entsyymit metaboloivat sekä R- että S-loratsepaamia maksassa ja maksan ulkopuolella *in vitro*.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on noin 12–16 tuntia lihakseen tai laskimoon annon jälkeen. Kun loratsepaamia annettiin 2 mg:n ja 4 mg:n kerta-annos laskimoon terveistä tutkittavista koostuville pienille ryhmille (n = 6 ja n = 7 tutkittavaa), loratsepaamiglukuronidin kumulatiivisen erittymisen virtsaan arvioitiin olevan yli 80 % annoksesta.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneet (syntymästä 1 kuukauden ikään): kun loratsepaamia annettiin 0,05 mg/kg (n = 4) tai 0,1 mg/kg (n = 6) kerta-annos laskimoon, painon mukaan normalisoitu keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli neonataaliasfyksiasta kärsivillä vastasyntyneillä 80 % pienempi, terminaalinen puoliintumisaika 3 kertaa pidempi ja jakautumistilavuus 40 % pienempi kuin normaaleilla aikuisilla. Kaikkien vastasyntyneiden gestatioikä oli ≥ 37 viikkoa.

Painon mukaan normalisoidussa puhdistumassa ei ollut merkittäviä ikään liittyviä eroja lasten, nuorten ja aikuisten välillä, kun tarkkailun kohteena oli 50 lasta, joiden ikä oli 2,3–17,8 vuotta. Myös pediatrisille potilaille (vastasyntyneitä lukuun ottamatta) tehty populaatiofarmakokineettinen analyysi viittasi siihen, että farmakokineetiikka on samanlaista kuin aikuisilla.

Iäkkäät

Kun loratsepaamia annettiin laskimoon kerta-annoksina, jotka sisälsivät 1,5–3 mg loratsepaamia injektiota kohti, loratsepaamin keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli iäkkäillä tutkittavilla noin 20 % pienempi kuin nuoremmilla aikuisilla.

Sukupuoli

Sukupuoli ei vaikuta loratsepaamin farmakokineetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (joka vaihteli lievästä munuaisten toiminnan heikentymisestä munuaisten vajaatoimintaan) sairastavilla potilailla tehdyissä farmakokineettisissä kerta-annostutkimuksissa loratsepaamin imeytymisessä, puhdistumassa ja erityksessä ei raportoitu merkittäviä muutoksia. Hemodialyysi ei vaikuttanut merkittävästi muuttumattomassa muodossa olevan loratsepaamin farmakokineetiikkaan, mutta se poisti inaktiivista glukuronidia plasmasta huomattavassa määrin.

Maksan vajaatoiminta

Loratsepaamin puhdistumassa ei raportoitu muutoksia lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (hepatiitti, alkoholin aiheuttama kirroosi) sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei oleellinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Luettelo apuaineista

Propyleeniglykoli (E1520)
Polyetyleeniglykoli 400 (makrogoli 400)
Bentsyylialkoholi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamattomana: 18 kuukautta.

Pysyvyys laimentamisen jälkeen:

Kemiallinen ja fysikaalinen käyttöä edeltävä pysyvyys on osoitettu 1 tunnin ajalta 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna tuote tulee käyttää heti, ellei avaamis/laimennusmenetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävä säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C). Pidä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Laimennetun / ensimmäistä kertaa avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Lorazepam Macure on pakattu 2 millilitran vetoisiin tyyppiin I (Ph.Eur) kirkkaisiin lasiampulleihin. Ampullit on pakattu muotoiltuihin polyvinylikloridialustoihin, ja alustat ampulleineen on pakattu suojaavan läpinäkyvän polyetyleenikalvon sisään. Polyvinylikloridialustat on pakattu pahvikoteloon yhdessä selostelettisen kanssa.

Viisi tai kymmenen 1 millilitraa liuosta sisältävää ampullia laatikossa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lorazepam Macure on viileänä jonkin verran viskoosista.

Anto lihakseen:

Lihakseen antamisen helpottamiseksi suositellaan laimentamista vastaavalla tilavuudella yhteensopivaa liuosta. Näitä ovat esimerkiksi 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste, 50 mg/ml (5 %) glukoosi sekä injektioesteisiin käytettävä vesi.

Lorazepam Macure voidaan antaa myös laimentamattomana, jos se annetaan syvälle suureen lihasmassaan.

Antaminen laskimoon:

Laskimoon annettava Lorazepam Macure on aina laimennettava vastaavalla määrällä jotakin seuraavista laimentimista: 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste, 50 mg/ml (5 %) glukoosi sekä injektioesteisiin käytettävä vesi.

Injektionopeus ei saa olla yli 2 mg/min. Parenteraalisesti annettavat lääkkeet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista ja varmistettava, ettei niissä näy hiukkasia eikä värinmuutoksia. Liuosta ei saa käyttää, jos se on värjäytynyttä tai siinä on sakkaa.

Laimennusohjeet laskimoon antamista varten

Vedä ruiskuun haluttu määrä Lorazepam Macure -valmistetta ja sen jälkeen hitaasti haluttu määrä laimenninta. Vedä mäntää hieman, jotta saat ruiskuun enemmän sekoitustilaa. Sekoita ruiskun sisältö heti kääntelemällä ruiskua, kunnes muodostuu homogeeninen liuos. Älä ravista voimakkaasti, ettei muodostu ilmakuplia.

Lorazepam Macure -valmistetta ei pidä sekoittaa muun lääkkeen joukkoon samaan ruiskuun. Älä käytä liuosta, jos se on värillistä tai siihen on muodostunut saostuma (ks. kohta 4.2).

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kööpenhamina NV
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36043

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.09.2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.05.2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.10.2024

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 polyetylen glykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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 administreringsätt

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 svarar eventuellt på en minskad dos. Hälften av en normal vuxendos kan räcka.

Pediatrik population (från 1 månads ålder och uppåt)

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

Infusions hastigheten 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 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 (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.

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 i upprepade doser.

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 iaktas 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 psykosjukdom eller depressiva tillstånd och det ska inte användas som monoterapi för deprimerade patienter. Bensodiazepiner kan verka hämningsupplösande 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 blodtrycksfall 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 iaktas vid behandling av patienter med akut trångvinkelglaukom.

Paradoxa 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 cerebrovasculära 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 (se avsnitt 4.1, 4.3 och 4.4).

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.

Konserveringsmedlet bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos nyfödda barn (förgiftning, s.k. "gaspig 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 "gaspig 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 leverenzymmer (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 klozapin 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, hypotoni 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 korsa 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, dåsighet, yrsel, ataxi	Huvudvärk, sänkt vakenhetsgrad.		Extrapyramidala symtom, tremor, dysartri, konvulsioner/krampanfall, koma.
Ögon			Synstörningar, diplopi.		

<i>Klassificering av organsystem</i>	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
<i>Blodkärl</i>				Hypotoni, hypertoni.	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>					Andningssvikt (dosberoende allvarlighetsgrad), apné, förvärring av sömnapné, förvärring av obstruktiv lungsjukdom.
<i>Magtarmkanalen</i>		Kräkningar.	Illamående, gastrointestinala symtom.		Förstoppning.
<i>Lever och gallvägar</i>				Avvikande levervärden	Förhöjt bilirubin, förhöjda levertransaminaser, förhöjt alkaliskt fosfat.
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			Allergiska hudreaktioner.		Alopeci.
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Muskelsvaghet			
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Förändringar av libido, impotens, minskad orgasm.		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	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, psykosor 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 propylenglykoltoxicitet (t.ex. laktatacidos, hyperosmolalitet, hypotoni) rapporterats i sällsynta fall.

Andra symtom på propylenglykoltoxicitet 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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 hjärtkärlsystemets 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 polyetylen glykol. 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 polyetylen glykol har också rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: bensodiazepinderivat, ATC-kod: N05BA06.

Lorazepam är en bensodiazepin. Det har anxiolytiska, sedativa, hypnotiska, antikonvulsiva och muskelavslappande 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-aminosmörtsyra (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-enzymerna 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-enzymerna 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

Pediatrik 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 av 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 injektioner, 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 injektioner, 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

36043

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02.09.2019
Datum för den senaste förnyelsen: 23.05.2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.10.2024