

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lorazepam Macure 4 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull innehåller 4 mg/ml lorazepam (4 mg per 1 ml ampull).

Hjälpämnen med känd effekt: bensylalkohol, propylenglykol.

En ml innehåller 21 mg bensylalkohol.

En ml innehåller 840 mg propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

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

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

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 äldre eller försvagade patienter, patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion samt 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 0,05 mg/kg intramuskulärt (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.

Pediatrik population

Lorazepam Macure är kontraindicerat för barn under 12 år (se avsnitt 4.3).

Användning hos äldre och försvagade patienter

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

Under normala förhållanden bör en startdos på 2 mg vara tillräcklig, såvida det inte är önskvärt med en djupare sedering och/eller preoperativ minnesnedsättning.

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

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Administreringsätt

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

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.

4.4. Varningar och försiktighet

Intravenös användning

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

Intravenös administrering ska utföras långsamt (lite i taget).

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

Alkohol

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

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

Försämrad reaktions-/prestationsförmåga

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

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

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

Nedsättningen av prestationsförmågan kan kvarstå under en längre tid om patienten är äldre eller på grund av samtidig användning av andra läkemedel, den stress som ingreppet kan innebära eller patientens allmäntillstånd. Patienten 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.

Risker med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Lorazepam Macure 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 Macure med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Lorazepam Macure 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).

Status epilepticus

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

Psykos- och depressionssjukdomar

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

Långvarig användning av lorazepam

Det finns inga data som stödjer långvarig användning av lorazepam.

Vissa patienter har utvecklat bloddyskrasi 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.

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 lungretention (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).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Patienter som har nedsatt njur- eller leverfunktion ska övervakas noggrant och doseringen ska justeras noggrant utifrån deras reaktioner. En lägre dos kan vara tillräcklig för dessa patienter.

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

Nedsatt njurfunktion

Lorazepam Macure rekommenderas inte för patienter med nedsatt njurfunktion. Om lorazepam används för patienter med lätt till måttlig lever- eller njursjukdom ska den lägsta effektiva dosen användas eftersom dessa tillstånd kan innebära att effekten varar längre.

Akut trångvinkelglaukom

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter med akut trångvinkelglaukom.

Paradoxala reaktioner

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

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

Hypotoni

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

Störningar i övre delen av matsmältningssystemet

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

Anterograd amnesi

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

Pediatrisk population

Lorazepam är kontraindicerat för barn under 12 år (se avsnitt 4.3).

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

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 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.

Bensylalkohol

Det här läkemedlet innehåller 21 mg bensylalkohol per 1 ml injektionsvätska, lösning.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Stora volymer bör användas med försiktighet och endast vid behov, framför allt till gravida eller ammande kvinnor eller patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, på grund av risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Propylenglykol

Det här läkemedlet innehåller 840 mg propylenglykol per 1 ml injektionsvätska, lösning.

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.

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).

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. Om lorazepam administreras under graviditet kan det leda till hypotermi, andningssvikt och hypotoni (s.k. "floppy infant syndrome") på grund av den farmakologiska effekten av lorazepam på det nyfödda barnet. Vid långtidsanvändning kan barnet få abstinenssymtom.

Experimentella studier på djur har inte visat på några 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.

Amning

Små mängder av lorazepam övergår i bröstmjolk. Under användning av Lorazepam Macure ska patienten inte amma.

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

I likhet med andra patienter som använder läkemedel som hämmar det centrala nervsystemet ska patienter som använder lorazepam 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 under 24-48 timmar efter administreringen av lorazepam. 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.

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.

<i>Klassificering av organsystem</i>	<i>Mycket vanliga ($\geq 1/10$)</i>	<i>Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)</i>	<i>Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)</i>	<i>Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)</i>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				Bloddyskrasi
<i>Psykiska störningar</i>			Förvirring, depression, dämpade känslor, sömnstörningar, förändringar av libido;	Tillfällig anterograd amnesi eller minnesstörning, paradoxala reaktioner.*
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Sedering, dåsighet, yrsel, ataxi	Huvudvärk, sänkt vakenhetsgrad.	
<i>Ögon</i>			Synstörningar, diplopi.	
<i>Blodkärl</i>				Hypotoni, hypertoni.
<i>Magtarmkanalen</i>			Illamående, gastrointestinala symtom.	

Klassificering av organsystem	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 $< 1/1\ 000$)
Lever och gallvägar				Avvikande levervärden
Hud och subkutan vävnad			Allergiska hudreaktioner.	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet			

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

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

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

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

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

Vid upprepad användning av bensodiazepiner under ett flertal veckor kan den sedativa och hypnotiska effekten av läkemedlet avta något.

Tolerans för bensodiazepinernas effekt kan utvecklas efter upprepad användning.

Befintlig depression kan manifesteras vid användning av bensodiazepiner.

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

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

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

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

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

Missbruk och beroende (se avsnitt 4.4)

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

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

Konvulsioner/krampanfall är vanligare hos patienter med befintlig konvulsiv sjukdom eller patienter som använder andra läkemedel som sänker tröskeln för konvulsioner, som antidepressiva medel.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9. Överdoser

Symtom på och behandling av överdosering

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

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

Särskild uppmärksamhet bör ägnas andningen och 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.

Fall av mjölksyraacidosis, hyperosmolalitet och hypotoni med möjlig koppling till propylenglykol (hjälpämne) har rapporterats efter administrering av injicerbar lorazepam i högre doser än rekommenderat. Risken för dessa symtom är större hos patienter med nedsatt njurfunktion samt hos barn (se avsnitt 4.4).

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 absorberas snabbt efter intramuskulär administrering. Topplasmakoncentration uppnås cirka 60 till 90 minuter efter intramuskulär administrering. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden för okonjugerat lorazepam i mänsklig plasma är cirka 12 till 16 timmar efter intramuskulär eller intravenös administrering. Baserat på elimineringshalveringstiden uppnås jämviktsskoncentration inom 3 till 5 dagar.

Distribution

Distributionsvolymen är 1,11 liter/kg. Vid kliniskt relevanta koncentrationer binds lorazepam till plasmaproteiner till cirka 90 %.

Metabolism

Lorazepam metaboliseras huvudsakligen genom konjugering med glukuronsyra, vilket bildar den inaktiva metaboliten glukuronid. Lorazepam har inga aktiva metaboliter.

70 till 75 procent av dosen utsöndras i urinen som glukuronid. Lorazepam hydroxyleras inte i signifikant utsträckning, och är inte heller substrat för N-desalkylerande enzymer i cytokrom P450-systemet.

Eliminering

Ålder har ingen kliniskt signifikant effekt på lorazepams kinetik. I en studie rapporterades en statistiskt signifikant minskning av generell clearance hos äldre patienter, men ingen signifikant påverkan konstaterades på elimineringshalveringstiden.

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (hepatit, cirros på grund av omfattande alkoholkonsumtion) observerades ingen förändring av clearance för lorazepam.

Nedsatt njurfunktion

I farmakokinetiska studier med singeldos på patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion (från lätt nedsättning till fullständig njursvikt) observerades inga signifikanta förändringar i absorption, clearance eller utsöndring av lorazepam. Elimineringstiden för den inaktiva metaboliten glukuronid minskade signifikant. I en studie där lorazepam administrerades subkroniskt till 2 patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion rapporterades en minskning av elimineringstiden och en samtidig förlängning av elimineringshalveringstiden för lorazepam. Hemodialys hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken hos ometaboliserat lorazepam, men orsakade däremot omfattande clearance av den inaktiva plasmametaboliten glukuronid.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ej tillämpligt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Makrogol
Bensylalkohol
Propylenglykol

6.2. Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 4.

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 0,9 % natriumkloridlösning, 5 % glukoslösning, bakteriestatiskt vatten för injektion med bensylalkohol, bakteriestatisk natriumkloridlösning för injektion med bensylalkohol, bakteriestatiskt vatten för injektion med paraben 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: 0,9 % natriumkloridlösning, 5 % glukoslösning, bakteriestatiskt vatten för injektion med bensylalkohol, bakteriestatisk natriumkloridlösning för injektion med bensylalkohol, bakteriestatiskt vatten för injektion med paraben 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.

Instruktioner för spädning för intravenös användning

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

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

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57748

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-08-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-08-02