

 10. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lorazepam "Macure", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31148

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lorazepam "Macure"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 4 mg lorazepam. Hver ampul på 1 ml indeholder 4 mg lorazepam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml indeholder 21 mg benzylalkohol, 840 mg propylenglycol og 189 mg polyethylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning.

En klar, farveløs eller næsten farveløs, hypertonisk opløsning uden synlige partikler.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lorazepam "Macure" er indiceret hos voksne og unge over 12 år:

* som præmedicin inden kirurgiske indgreb eller diagnostiske procedurer
* til symptomatisk behandling af patologisk angst og anspændthed hos patienter, som af forskellige årsager ikke kan indtage oral medicin.

Lorazepam "Macure" er indiceret til voksne, unge, børn og spædbørn fra alderen 1 måned:

* Til kontrol af status epilepticus.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Præmedicinering

For at opnå maksimal gavnlig virkning bør dosis beregnes på grundlag af kropsvægt (den almindelige dosis er 2-4 mg) og administreres som følger:

*a) Intravenøs administration*

For at opnå optimal virkning bør doser på 0,044 mg/kg op til maksimalt 2 mg anvendes 15-20 minutter inden proceduren.

Denne dosis (indgivet intravenøst) er tilstrækkelig til at bedøve de fleste voksne patienter og bør normalt ikke overskrides hos patienter over 50 år.

Højere doser på op til 0,05 mg/kg op til maksimalt 4 mg kan administreres.

Det nødvendige luftvejsudstyr skal være tilgængeligt umiddelbart inden intravenøs administration af Lorazepam "Macure".

*b) Intramuskulær administration*

Optimal virkning opnås ved at administrere 0,05 mg/kg op til maksimalt 4 mg mindst 2 timer inden den planlagte procedure. Dosis justeres individuelt.

Hos patienter med svære luftvejslidelser eller kardiovaskulære lidelser anbefales en lavere dosis.

Ved lokalbedøvelse og diagnostiske procedurer, der kræver involvering af patienten, kan samtidig anvendelse af et analgetikum være hensigtsmæssig.

Dosis bør nedsættes ved samtidig administration af CNS-supprimerende lægemidler.

Lorazepam "Macure" bør ikke blandes med andre lægemidler i den samme sprøjte.

Symptomatisk behandling af patologisk angst og anspændthed hos patienter, som af forskellige årsager ikke kan indtage oral medicin.

Den anbefalede initialdosis er 2-4 mg intravenøst eller intramuskulært, dvs. 0,05 mg/kg (intravenøs administration foretrækkes).

Dosis kan efter behov gentages efter 2 timer. Straks den akutte symptomatologi er under kontrol, skal patienten gives den hensigtsmæssige behandling for de tilgrundliggende årsager.

Anvendelse af lorazepam-tabletter kan overvejes, hvis der kræves yderligere behandling med benzodiazepiner.

Status epilepticus

*Voksne:* 4 mg intravenøst.

*Ældre:* Ældre kan reagere på en reduceret dosis. Halvdelen af den normale dosis til voksne kan være tilstrækkelig.

*Pædiatrisk population (alder 1 måned og ældre)*

0,1 mg/kg intravenøst. Maks. 4 mg/dosis.

**Infusionshastigheden må ikke overstige 2 mg/min.**

Hvis det epileptiske anfald varer længere end 10‑15 minutter, kan lægen beslutte at administrere en til dosis. Der må maksimalt administreres 2 doser.

Som følge af den potentielle risiko for toksicitet ved akkumulering af hjælpestoffer bør den maksimale dosis af Lorazepam ”Macure” ikke gentages inden for 24 timer hos børn under 5 år (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Lorazepam "Macure" er kontraindiceret hos børn under 12 år, undtagen for indikationen status epilepticus, hvor det er kontraindiceret hos nyfødte (se pkt. 4.1, 4.3 og 4.4).

*Brug til ældre og svækkede patienter*

Hos ældre og svækkede patienter skal initialdosis nedsættes med ca. 50 %, og dosis justeres efter behov og tolerance (se pkt. 4.4).

Kliniske studier har vist, at patienter, der er over 50 år, har en dybere og længere sedation, når lorazepam administreres intravenøst.

*Patienter med nyre- eller leverinsufficiens*

Lorazepam "Macure" er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens. Hvis Lorazepam "Macure" anvendes hos patienter med nyreinsufficiens eller mild til moderat leverinsufficiens, anbefales en initialdosis på 0,05 mg/kg (men højst 2 mg).

Administration

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Behandlingen bør finde sted i omgivelser, hvor kardiorespiratorisk overvågning er mulig, og genoplivningsudstyr er tilgængeligt. Dette er af særlig betydning for spædbørn og ældre patienter. Se pkt. 4.4.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Lorazepam "Macure" bør ikke administreres intraarterielt. Som med andre benzodiazepiner til injektion kan intraarteriel injektion forårsage arteriel krampe, som forårsager koldbrand og kan kræve amputation.

Lorazepam "Macure" er også kontraindiceret hos patienter med:

* søvnapnø
* svære respirationsforstyrrelser
* kendt overfølsomhed over for benzodiazepiner
* myasthenia gravis
* svær leverinsufficiens.

Lorazepam "Macure" er kontraindiceret hos børn under 12 år, undtagen for indikationen status epilepticus, hvor det er kontraindiceret hos nyfødte.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Intravenøs anvendelse

Til intravenøs anvendelse bør lorazepam fortyndes i en ligelig mængde kompatibelt fortyndingsmiddel (se pkt. 6.6).

Intravenøs administration bør ske langsomt og gentagne gange.

Det sikres, at injektionen ikke sker intraarterielt, og at der ikke forekommer perivaskulær ekstravasation.

Alkohol

Tolerance over for alkohol og andre CNS-supprimerende lægemidler nedsættes ved tilstedeværelsen af lorazepam, og patienter bør derfor tilrådes at undgå Lorazepam "Macure" eller anvende en nedsat dosis.

Alkoholiske drikke bør ikke anvendes i mindst 24-48 timer efter indgivelsen af Lorazepam "Macure" som følge af benzodiazepiners generelle additive supprimerende virkning på centralnervesystemet.

Nedsat responsivitet/kapacitet

Det anbefales, at patienter, der har modtaget lorazepam, holdes under opsyn i 24 timer efter indgivelsen af den sidste dosis.

Hvis lorazepam anvendes i forbindelse med en kortvarig ambulant behandling, skal patienten være ledsaget af en ansvarlig voksen ved udskrivningen.

Patienter bør advares om, at de ikke må ikke føre køretøjer eller udføre aktiviteter, der kræver opmærksomhed, i 24-48 timer efter indgivelsen.

Nedsat kapacitet kan vare i længere perioder som følge af patientens høje alder, samtidig anvendelse af andre lægemidler, stress som følge af kirurgi eller patientens almene tilstand. Patienter bør advares om, at de risikerer at falde og kvæste sig, hvis de begynder at gå for tidligt (inden for 8 timer efter indgivelsen af lorazepam).

Endoskopiske procedurer

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at understøtte brugen af lorazepam ved endoskopiske procedurer hos ambulante patienter.

Hvis disse procedurer udføres hos indlagte patienter, skal de overvåges tilstrækkeligt i en genopvågningsstue, og synkerefleksen skal nedsættes med lokalbedøvelse inden den endoskopiske procedure.

Koma/shock

Der foreligger ingen data, der kan begrunde anvendelsen af lorazepam i tilfælde af koma eller shock.

Anvendelse sammen med skopolamin

Anvendelse sammen med skopolamin anbefales ikke, fordi denne kombination kan føre til en øget forekomst af sedation, hallucinationer og irrationel adfærd.

Status epilepticus

Forsigtighed bør udvises ved administration af lorazepam hos patienter med status epilepticus, især patienter, som har modtaget andre CNS-supprimerende lægemidler, eller patienter med alvorlige sygdomme.

Risikoen for respirationsdepression eller delvis obstruktion af luftvejene bør tages i betragtning. Tilstrækkeligt genoplivningsudstyr skal være tilgængeligt.

Psykotiske eller depressive lidelser

Lorazepam er ikke beregnet til primær behandling af psykotiske eller depressive lidelser og bør ikke anvendes som monoterapi hos deprimerede patienter.

Benzodiazepiner kan have en disinhiberende effekt og forårsage selvmordstendenser hos nedtrykte patienter.

Langvarig anvendelse af lorazepam

Der foreligger ingen data, der kan begrunde en langvarig anvendelse af lorazepam.

Nogle patienter har udviklet bloddyskrasier under behandlingen med benzodiazepiner. Hos nogle patienter blev der konstateret en forhøjelse af leverenzymtallene.

Hvis langvarig behandling anses for klinisk nødvendig, bør der regelmæssigt tages blod- og leverfunktionsprøver.

Langvarig behandling med benzodiazepiner bør gradvis nedtrappes.

Tolerance

Et vist tab af virkning af benzodiazepiners sedative og hypnotiske virkning kan ske efter gentagen anvendelse i flere uger. Tolerance for virkningerne af benzodiazepiner kan ske efter gentagen anvendelse (se pkt. 4.8).

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Lorazepam anbefales ikke til patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion.

Hvis lorazepam anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion eller let til moderat nedsat leverfunktion, bør den laveste effektive dosis anvendes, da virkningens varighed kan være forlænget under disse omstændigheder.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion bør overvåges omhyggeligt.

De samme forholdsregler finder anvendelse i forbindelse med ældre eller svækkede patienter og patienter med kronisk respirationsinsufficiens.

Akut snævervinklet glaukom

Der kræves forsigtighed ved behandling af patienter med akut snævervinklet glaukom.

Paradokse reaktioner

Angst kan være et symptom på forskellige andre lidelser. Det bør tages i betragtning, at patientens beklagelser kan være relateret til en underliggende fysisk eller psykiatrisk lidelse, for hvilken der findes en mere specifik behandling.

Ved behandling med benzodiazepiner er der lejlighedsvis rapporteret paradokse reaktioner såsom hvileløshed, agitation, irritabilitet, aggressivitet, fortvivlelse, raserianfald, mareridt, hallucinationer, psykoser og upassende adfærd. Sådanne reaktioner er mere sandsynlige hos børn og ældre. Hvis de forekommer, bør lægemidlet seponeres.

Hypotension

Selvom hypotension kun er forekommet sjældent, bør benzodiazepiner indgives med forsigtighed hos patienter, hos hvem et fald i blodtrykket kan føre til kardiovaskulære eller cerebralvaskulære komplikationer. Dette er især vigtigt hos ældre patienter.

Proksimale gastrointestinale lidelser

Hos rotter, der blev behandlet med lorazepam i mere end et år med en dosis på 6 mg/kg/dag, blev der konstateret en udvidelse af spiserøret. Dosen uden effekt var 1,25 mg/kg/dag (ca. 6 gange den maksimale terapeutiske dosis til mennesker, som er 10 mg/dag). Effekten var kun reversibel, hvis behandlingen blev seponeret inden for to måneder efter den første konstatering af dette fænomen. Den kliniske signifikans af dette er ikke klar. Ved langvarig anvendelse af lorazepam og hos geriatriske patienter skal der imidlertid udvises forsigtighed, og de skal undersøges for symptomer på proksimale gastrointestinale lidelser. Anvendelse af lorazepam i længere perioder anbefales ikke.

Anterograd amnesi

Benzodiazepiner kan forårsage anterograd amnesi. Dette indtræder almindeligvis flere timer efter indtagelse. For at reducere risikoen bør patienter derfor kunne sove uden afbrydelse i 7 til 8 timer (se også pkt. 4.8).

Risiko ved samtidig anvendelse af opioider

Samtidig brug af lorazepam og opioider kan føre til sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald. Som følge af disse risici bør samtidig ordinering af sedative lægemidler som f.eks. benzodiazepiner eller relaterede lægemidler som f.eks. lorazepam og opioider være forbeholdt patienter, for hvilke der ikke findes alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere lorazepam samtidig med opioider, bør den mindst mulige virksomme dosis anvendes, og behandlingens varighed bør være så kort som muligt (se også den generelle dosisanbefaling i pkt. 4.2).

Patienterne bør følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne forbindelse anbefales det på det kraftigste, at patienter og eventuelle plejere oplyses om, at de skal være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Misbrug og afhængighed

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende misbrug eller afhængighed. På grundlag af erfaringerne med orale benzodiazepiner bør læger imidlertid være opmærksomme på, at gentagen administration af lorazepam over en lang periode kan føre til fysisk og/eller psykologisk afhængighed.

Risikoen stiger med højere doser og længerevarende anvendelse og forøges yderligere hos patienter med tidligere alkoholisme, illegalt stof- eller narkotikamisbrug.

I tilfælde af fysisk afhængighed kan pludseligt behandlingsophør være forbundet med abstinenssymptomer. Symptomer, der er rapporteret efter ophør af behandling med orale benzodiazepiner, omfatter hovedpine, muskelsmerter, angst, anspændthed, depression, søvnløshed, hvileløshed, konfusion, irritabilitet, svedudbrud og recidivsymptomer, hvor de symptomer, der lå til grund for benzodiazepinbehandlingen, vender tilbage i forstærket form. Det kan være vanskeligt at skelne disse symptomer fra de oprindelige symptomer, for hvilke produktet blev ordineret.

I mere alvorlige tilfælde kan følgende symptomer forekomme: manglende realitetsopfattelse, depersonalisation, hyperakusis, tinnitus, følelsesløshed og prikken i arme og ben, følsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt, ufrivillige bevægelser, opkast, hallucinationer og kramper. Kramper kan forekomme oftere hos patienter med præeksisterende krampelidelser eller hos patienter, der anvender andre lægemidler, som nedsætter krampetærsklen, f.eks. antidepressiva.

Abstinenssymptomer, og særligt de mest alvorlige, forekommer oftere hos patienter, der har modtaget høje doser gennem en lang periode. Abstinenssymptomer er imidlertid også rapporteret efter seponering af benzodiazepiner i terapeutiske doser, især ved pludseligt behandlingsophør. Da risikoen for abstinenssymptomer/recidivfænomen er større ved pludseligt behandlingsophør, bør behandlingen ophøre gradvis.

Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner

Der er rapporteret svære anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner under brug af benzodiazepiner. Efter den første dosis eller efterfølgende doser benzodiazepiner er der rapporteret tilfælde af angioødem, der involverer tungen, glottis eller strubehovedet. Nogle patienter oplevede andre symptomer, mens de tog benzodiazepiner, såsom dyspnø, hævelse af halsen eller kvalme og opkastning (se pkt. 4.8). Nogle patienter måtte behandles som en medicinsk nødsituation. Hvis angioødem opstår, hvor tungen, glottis eller strubehovedet er involveret, kan der opstå luftvejsokklusion som kan være dødeligt. Hos patienter, der oplever angioødem under behandling med benzodiazepin, bør gentagen eksponering for lægemidlet ikke finde sted.

Ældre patienter

Som med enhver præmedicinering skal der udvises ekstrem forsigtighed ved administration af lorazepam til ældre eller alvorligt syge patienter og patienter med en begrænset lungereserve (KOL, søvnapnøsyndrom) på grund af muligheden for apnø og / eller hypoksisk hjertesvigt. Genoplivningsudstyr til ventilationshjælp skal være let tilgængeligt.

Lorazepam bør anvendes med forsigtighed til ældre på grund af risikoen for sedation og/eller muskuloskeletal svaghed, der kan øge risikoen for fald, med alvorlige konsekvenser for denne population. Ældre patienter skal administreres en reduceret dosis (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Brugen af lorazepam er kontraindiceret til børn under 12 år, undtagen for indikationen status epilepticus (se pkt. 4.1, 4.3 og 4.4).

Efter administration af lorazepam, især hos nyfødte med meget lav fødselsvægt, blev der rapporteret epileptiske anfald og myoklonus.

Lorazepam "Macure" indeholder benzylalkohol, polyethylenglycol og propylenglycol (se pkt. 4.4 ”Oplysninger om hjælpestoffer”). Børn kan være overfølsomme over for benzylalkohol, polyethylenglycol og propylenglycol.

Oplysninger om hjælpestoffer

Lorazepam "Macure" indeholder benzylalkohol, polyethylenglycol og propylenglycol.

*Risiko for akkumulation af hjælpestoffer og toksicitet hos pædiatriske patienter under 5 år og andre specielle populationer.*

Alle disse hjælpestoffer er substrater af alkoholdehydrogenase og kan mætte metabolismen og øge risikoen for akkumulering af hjælpestoffer, hvilket kan føre til toksicitet. Pædiatriske patienter under 5 år er særligt sårbare på grund af umoden renal og metabolisk kapacitet.

Risikoen omfatter også patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion, gravide eller ammende kvinder (se pkt. 4.6) samt patienter med nedsat alkohol- og aldehyddehydrogenase-enzymsystem.

Det er vigtigt at tage hensyn til den kombinerede daglige metaboliske byrde ved samtidig administration af andre substrater af alkoholdehydrogenase (f.eks. ethanol). Der skal udvises særlig forsigtighed, når der gives gentagne doser.

Yderligere risici for hvert enkelt hjælpestof er beskrevet nedenfor.

*Propylenglycol*

Dette lægemiddel indeholder 840 mg propylenglycol pr. ampul, svarende til 840 mg/ml.

Medicinsk overvågning, herunder målinger af osmolært gap og/eller aniongap, er nødvendig hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, der får propylenglycol ≥ 50 mg/kg/dag. Der er rapporteret flere bivirkninger, der kan tilskrives propylenglycol, såsom nedsat nyrefunktion (akut tubulær nekrose), akut nyresvigt og leverdysfunktion.

Populationen, der er disponeret for akkumulering af propylenglycol og tilknyttede potentielle bivirkninger, omfatter patienter, der behandles med disulfiram eller metronidazol.

Doser af propylenglycol 1 mg/kg/dag kan forårsage alvorlige bivirkninger hos nyfødte; Doser på ≥ 50 mg/kg/dag kan forårsage bivirkninger hos børn under 5 år, især hvis spædbarnet eller barnet får andre lægemidler, der indeholder propylenglycol eller alkohol.

Administration af ≥ 50 mg/kg/dag propylenglycol til gravide eller ammende kvinder bør kun overvejes som individuelle tilfælde (se pkt. 4.6).

*Benzylalkohol*

Dette lægemiddel indeholder 21 mg benzylalkohol pr. ampul, svarende til 21 mg/ml.

Konserveringsmidlet benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner. Intravenøs indgift af benzylalkohol er blevet forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte (”gasping syndrome”). For tidligt fødte og nyfødte med en lav fødselsvægt er mere tilbøjelige til at udvikle toksicitet. Lægemidler, der indeholder benzylalkohol, bør ikke anvendes i mere end 1 uge til børn under 3 år, medmindre det er nødvendigt. Selvom almindelige terapeutiske doser af dette præparat normalt frigiver mængder af benzylalkohol, der er signifikant lavere end doser rapporteret i forbindelse med ”gasping syndrome”, er minimumskoncentrationen af benzylalkohol, hvor toksicitet kan forekomme, ukendt.

*Polyethylenglycol*

Lorazepam "Macure" indeholder polyethylenglycol (se pkt. 2). Der er indberettet toksicitet af polyethylenglycol (f.eks. akut tubulær nekrose) under administration af Lorazepam "Macure", herunder ved højere doser end anbefalet.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Benzodiazepiner, herunder lorazepam, frembringer additive CNS-supprimerende virkninger, når de administreres sammen med andre stoffer såsom alkohol, barbitursyrederivater, antipsykotika, sedative-hypnotiske lægemidler, anxiolytika, antidepressiva, narkotiske analgetika, sedative antihistaminer, krampestillende midler og narkosemidler.

Stoffer, der hæmmer visse leverenzymer (især cytokrom P450), kan øge benzodiazepinernes aktivitet. Dette gælder også i mindre grad for benzodiazepiner, som kun metaboliseres ved konjugering.

Alkohol

Anvendelse sammen med alkohol anbefales ikke.

Haloperidol

Tilfælde af apnø, koma, bradykardi, hjertestop og dødsfald er rapporteret ved samtidig anvendelse af lorazepam og haloperidol.

Skopolamin

Ved anvendelse sammen med skopolamin er der konstateret en øget forekomst af sedation, hallucinationer og irrationel adfærd.

Clozapin

Samtidig anvendelse af clozapin og lorazepam kan medføre markant sedation, stærk salivation og ataksi.

Valproat

Valproat kan hæmme glukuronidationen af lorazepam (forhøjede serumkoncentrationer: øget risiko for døsighed).

Probenecid

Probenecid forlænger halveringstiden for lorazepam og reducerer clearance som følge af den hæmmede glukuronidation.

Opioider

Anvendelse af sedative lægemidler som f.eks. benzodiazepiner eller relaterede lægemidler som f.eks. lorazepam sammen med opioider øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald som følge af den additive CNS-supprimerende virkning. Doseringen og varigheden af den samtidige anvendelse bør være begrænset (se pkt. 4.4).

Theophyllin/aminophyllin:

Anvendelsen af theophyllin eller aminophyllin kan nedsætte den sedative virkning af benzodiazepiner, herunder lorazepam.

Der er ikke observeret eller rapporteret interaktioner med laboratorietest.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data om brugen af lorazepam under graviditet.
Eksperimentelle dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Lorazepam "Macure" bør kun anvendes under graviditet, hvis dette er strengt nødvendigt, i en så kort periode som muligt og med en så lav dosis som muligt.

Hvis lægemidlet af tvingende medicinske årsager administreres i den sene fase af graviditeten eller under fødslen ved høje doser, kan der forventes virkninger på det nyfødte spædbarn såsom hypotermi, hypotoni og moderat respirationsdepression, apnø, problemer med indtagelse af føde og nedsat metabolisk respons på kuldestress (”floppy infant syndrome”) på grund af stoffets farmakologiske virkning.

Desuden kan spædbørn født af mødre, der tog benzodiazepiner kronisk i de senere stadier af graviditeten, have udviklet fysisk afhængighed og kan have en vis risiko for at udvikle abstinenssymptomer i den postnatale periode.

Lorazepam "Macure" indeholder benzylalkohol og propylenglycol (se pkt. 4.4). Benzylalkohol kan krydse placenta.

Administration af ≥ 50 mg/kg/dag propylenglycol til gravide kvinder bør kun overvejes i individuelle tilfælde.

Amning

Da lorazepam udskilles i human mælk, bør det ikke tages under amning, medmindre den forventede fordel for kvinden opvejer den potentielle risiko for spædbarnet.

Lorazepam "Macure" indeholder benzylalkohol og propylenglycol (se pkt. 4.4 ”Oplysninger om hjælpestoffer”). Benzylalkohol, der er til stede i moderens serum, vil sandsynligvis udskilles i modermælken.
Propylenglycol har ikke vist sig at forårsage reproduktions- eller udviklingstoksicitet hos dyr eller mennesker, men propylenglycol udskilles i modermælken. Administration af ≥ 50 mg/kg/dag propylenglycol til ammende kvinder bør overvejes i individuelle tilfælde.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om de mulige virkninger af lorazepam indgivet parenteralt på kvindens fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Patienter, der anvender lorazepam, bør oplyses om, at de ikke må betjene farlige maskiner eller føre køretøjer, så længe de er søvnige eller svimle.

Patienter bør oplyses om, at de ikke må ikke føre køretøjer eller udføre aktiviteter, der kræver opmærksomhed, i 24-48 timer efter indgivelsen af lorazepam. Nedsat kapacitet kan vare i længere perioder afhængigt af patientens alder, samtidig anvendelse af andre lægemidler, stress som følge af kirurgi eller patientens almene tilstand.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger forekommer normalt ved begyndelsen af behandlingen. De bliver generelt mindre alvorlige eller forsvinder ved fortsættelse af behandlingen eller dosisnedsættelse.

De rapporterede tilfælde afhænger af dosis, administrationsvejen og den samtidig anvendelse af andre lægemidler, der supprimerer centralnervesystemet.

Følgende bivirkninger er observeret med følgende hyppigheder: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000), meget sjælden (<1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først:

| *Systemorganklasse* | *Meget almindelig* | *Almindelig* | *Ikke almindelig* | *Sjælden* | *Ikke kendt* |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Blod og lymfesystem* |  |  |  | Bloddyskrasier. | Trombocyto-peni, agranulocytose, pancytopeni. |
| *Immunsystemet* |  |  |  |  | Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, angioødem. |
| *Det endokrine system* |  |  |  |  | Syndrom af inadekvat antidiuretisk hormon hyper-secernering (SIADH). |
| *Metabolisme og ernæring* |  |  |  |  | Hyponatriæmi. |
| *Psykiske forstyrrelser* |  | Forekomst af depression. | Konfusion, depression, emotionel ligegyldighed, søvnforstyrrelser, ændringer i libido. | Midlertidig anterograd amnesi eller hukommelses-lidelse, paradokse reaktioner\*. | Eufori, selvmords-tanker/-forsøg. |
| *Nervesystemet*  |  | Sedation, døsighed, svimmelhed, ataksi. | Hovedpine, forringet opmærksomhed. |  | Ekstrapyra-midale symptomer, tremor, dysartri, kramper/anfald, koma. |
| *Øjne* |  |  | Synsforstyrrelser, diplopi. |  |  |
| *Vaskulære sygdomme* |  |  |  | Hypotension, hypertension. |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |  |  |  | Respirations-depression (dosis-afhængig i sværhedsgrad), apnø, forværring af søvnapnø, forværring af obstruktiv lungesygdom. |
| *Mave-tarm-kanalen* |  | Opkastning. | Kvalme, gastrointestinale symptomer. |  | Forstoppelse. |
| *Lever og galdeveje* |  |  |  | Unormale leverfunktions-værdier. | Forhøjet bilirubin, forhøjede levertrans-aminaser, forhøjet basisk phosphatase. |
| *Hud og subkutane væv* |  |  | Allergiske hudreaktioner. |  | Alopeci. |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  | Muskel-svækkelse. |  |  |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |  | Ændring i libido, impotens, dæmpet orgasme. |  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Træthed. |  |  |  | Hypotermi. |

\* Under behandling med benzodiazepiner er der lejlighedsvis rapporteret paradokse reaktioner såsom agitation, nervøsitet, irritabilitet, aggressivitet, fortvivlelse, raserianfald, mareridt, hallucinationer, psykoser og upassende adfærd. Sådanne reaktioner er mere sandsynlige hos børn og ældre.

Efter intramuskulær administration: smerte, brændende fornemmelse og rødmen på injektionsstedet er rapporteret.

Efter intravenøs administration: Lokal phlebitis, smerte umiddelbart efter injektionen og rødmen er observeret i en observationsperiode på 24 timer.

1,6 % af patienterne rapporterede smerte umiddelbart efter injektion, og 0,5 % af patienterne rapporterede smerte 24 timer efter injektion.

Intraarteriel injektion kan forårsage arteriel krampe, som kan forårsage koldbrand og kræve amputation (se pkt. 4.3).

Et vist tab af virkning af benzodiazepiners sedative og hypnotiske virkning kan ske efter gentagen anvendelse i flere uger.

Tolerance for virkningerne af benzodiazepiner kan ske efter gentagen anvendelse.

Allerede eksisterende depression kan blive afsløret ved brug af benzodiazepiner.

Hos patienter med svær sedation kan der opstå delvis obstruktion af luftvejene. Intravenøs administration af lorazepam, alene og med højere doser end anbefalet eller med den anbefalede dosis sammen med andre stoffer, der anvendes under anæstesi, kan forårsage svær sedation.

Det nødvendig udstyr til at holde luftvejene åbne og til respirations-/ventilationsstøtte bør være tilgængeligt og anvendes, hvis det bliver nødvendigt.

Anterograd amnesi kan forekomme ved anvendelse af anbefalet terapeutisk dosis af lorazepam, med stigende risiko ved højere dosering. Hukommelsestabsvirkninger kan være forbundet med upassende adfærd (se også pkt. 4.4).

Under administration af lorazepam er propylenglycoltoksicitet (f.eks. laktatacidose, hyperosmolalitet, hypotension) sjældent rapporteret.

Andre symptomer på propylenglycoltoksicitet er non-responsivitet, tachypnø, tachycardi, diaforese og toksicitet i centralnervesystemet, herunder epileptiske anfald og intraventrikulær blødning. Sådanne symptomer kan forventes hos patienter med nyreinsufficiens og hos børn (se også pkt. 4.4).

Misbrug og afhængighed (se pkt. 4.4)

Anvendelsen af lorazepam (også i terapeutiske doser) kan føre til fysisk afhængighed. Symptomer, der er rapporteret efter ophør af behandling med orale benzodiazepiner, omfatter hovedpine, muskelsmerter, angst, anspændthed, depression, søvnløshed, hvileløshed, konfusion, irritabilitet, svedudbrud og recidivsymptomer, hvor de symptomer, der lå til grund for benzodiazepinbehandlingen, vender tilbage i forstærket form. Det kan være vanskeligt at skelne disse symptomer fra de oprindelige symptomer, for hvilke produktet var indiceret.

I alvorlige tilfælde kan følgende symptomer forekomme: manglende realitetsopfattelse, depersonalisation, hyperakusis, tinnitus, følelsesløshed og prikken i arme og ben, følsomhed over for lys, lyd og fysisk kontakt, ufrivillige bevægelser, opkast, hallucinationer og kramper.

Kramper kan forekomme oftere hos patienter med krampelidelser eller hos patienter, der anvender andre lægemidler, som nedsætter krampetærsklen, f.eks. antidepressiva.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer på og håndtering af overdosering

Ligesom med andre benzodiazepiner udgør overdosering ikke en livstruende situation, med mindre de kombineres med andre midler, som virker beroligende på centralnervesystemet (herunder alkohol).

Ved håndtering af overdosering af ethvert lægemiddel, bør man tage under overvejelse, at der kan være blevet indtaget flere forskellige midler.

Opmærksomheden skal specielt rettes mod åndedræts- og hjertekarfunktioner under intensiv behandling.

Overdosis med benzodiazepiner manifesterer sig almindeligvis ved grader af beroligelse af centralnervesystemet lige fra døsighed til koma. I milde tilfælde omfatter symptomerne døsighed, mental forvirring og apati. I mere alvorlige tilfælde kan symptomerne omfatte ataksi, hypotension, hypotoni, respirationsdepression, i sjældne tilfælde koma (stadie 1-3) og i meget sjældne tilfælde patientens død.

Flumazenil kan være nyttig som modgift.

Lorazepam "Macure" indeholder hjælpestofferne propylenglycol og polyethylenglycol. Der er blevet indberettet forskellige bivirkninger ved høje doser (500 mg/kg/dag eller mere) eller langvarig brug af propylenglycol, såsom hyperosmolalitet, mælkesyreacidose, nedsat nyrefunktion (akut tubulær nekrose), akut nyresvigt, kardiotoksicitet (arytmi, hypotension), lidelser i centralnervesystemet (depression, koma, anfald), respirationsundertrykkelse, dyspnø, leverdysfunktion, hæmolytisk reaktion (intravaskulær hæmolyse) og hæmoglobinuri eller multisystem organsvigt. En sådan eksponering kan opnås, hvis dosis af præparatet væsentligt overstiger den anbefalede dosis, se indholdet i pkt. 2.

Bivirkningerne er sædvanligvis reversible efter fravænning af propylenglycol og i mere alvorlige tilfælde efter hæmodialyse.

Medicinsk overvågning er påkrævet.

Der har også været rapporter om toksicitet (f.eks. akut tubulær nekrose) med høje doser polyethylenglycol.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Benzodiazepin-derivater.

ATC-kode: N 05 BA 06.

Lorazepam er en benzodiazepin. Den har anxiolytiske, sedative, hypnotiske, antiepileptiske og muskelafslappende egenskaber. Den præcise virkningsmekanisme for benzodiazepiner er endnu ikke fuldt klarlagt. De udøver øjensynligt deres aktiviteter gennem forskellige mekanismer. Benzodiazepiner udøver sandsynligvis deres virkninger gennem binding til specifikke receptorer på forskellige steder i centralnervesystemet. Derved forstærker de den synaptiske eller præsynaptiske hæmning, der er opnået med gammaaminosmørsyre, eller de påvirker direkte de mekanismer, der er ansvarlige for at udløse potentielle virkninger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

(lorazepam) Injektion absorberes nemt og næsten fuldstændigt, når det gives intramuskulært. De højeste koncentrationer i plasma opstår ca. 60-90 minutter efter intramuskulær administration.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige fordelingsvolumen ca. 1,3 l/kg. Ubundet lorazepam trænger frit ind i blod/hjerne-barrieren ved passiv diffusion. Lorazepam er ca. 92 % bundet til humane plasmaproteiner ved en lorazepamkoncentration på 160 ng/ml.

Biotransformation

Lorazepam metaboliseres ved en enkel et-trins-proces til et farmakologisk inaktivt glucuronid. Der er en minimal risiko for akkumulering efter gentagne doser, hvilket giver en bred sikkerhedsmargin. Den totale clearance af lorazepam efter intravenøs dosis er ca. 1,0‑1,2 mg/min/kg.

Der er ingen større aktive metabolitter.

Baseret på in vitro-studier bidrager flere UGT-enzymer til hepatisk glukuronidering af R- og S-lorazepam. Både R- og S-lorazepam blev glukuronideret af UGT2B4, 2B7 og 2B15; yderligere hepatiske og ekstrahepatiske UGT-enzymer metaboliserede også både R- og S-lorazepam *in vitro*.

Elimination

Eliminationshalveringstiden er ca. 12‑16 timer, når den gives intramuskulært eller intravenøst. Efter en enkelt intravenøs dosis lorazepam på 2 mg og 4 mg til små grupper af raske forsøgspersoner (hhv. n=6 og n=7 forsøgspersoner) blev den kumulative udskillelse i urinen af lorazepamglucuronid estimeret til at være over 80 % af dosis.

Specielle populationer

*Pædiatrisk population*

Nyfødte (fødsel til 1 måneds alderen): Efter en enkelt 0,05 mg/kg (n=4) eller 0,1 mg/kg (n=6) intravenøs dosis lorazepam, var den gennemsnitlige totale clearance, normaliseret til legemsvægt, reduceret med 80 % sammenlignet med normale voksne; den terminale halveringstid var forlænget 3 gange og fordelingsvoluminet blev reduceret med 40 % hos nyfødte børn med neonatal asfyksi sammenlignet med normale voksne. Alle nyfødte var født efter ≥ 37 ugers svangerskab.

Ingen signifikant aldersrelateret forskel i normaliseret clearance af legemsvægt hos børn, unge og voksne, observeredes hos 50 børn i alderen 2,3-17,8 år. En populationsfarmakokinetisk analyse for pædiatriske patienter (undtagen nyfødte) tydede også på tilsvarende farmakokinetik hos voksne.

*Ældre*

Efter intravenøse enkeltdoser af 1,5 til 3 mg lorazepam pr. injektion faldt den gennemsnitlige totale legemsclearance af lorazepam med ca. 20 % hos ældre forsøgspersoner sammenlignet med yngre voksne.

*Køn*

Køn har ingen virkning på lorazepams farmakokinetik.

*Nyreinsufficiens*

Farmakokinetiske enkeltdosisstudier hos patienter med grader af nyreinsufficiens (varierende fra mildt nedsat funktion til nyresvigt) rapporteredes ingen signifikante ændringer i absorption, clearance eller udskillelse af lorazepam. Hæmodialyse havde ingen signifikant virkning på farmakokinetikken af intakt lorazepam, men fjernede i væsentlig grad det inaktive glukuronid fra plasma.

*Nedsat leverfunktion*

Der blev ikke rapporteret nogen ændring i clearance af lorazepam hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (dvs. hepatitis, alkoholisk cirrose).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ikke relevant.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Propylenglycol (E1520)

Polyethylenglycol 400 (macrogol 400)

Benzylalkohol.

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger kompatibilitetsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end de lægemidler, der er anført i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 18 måneder.

Stabilitet efter fortynding

Kemisk og fysisk anvendelsesstabilitet er påvist i 1 time ved 2-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks, medmindre åbnings-/fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for at overholde opbevaringstiderne og -betingelserne.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares og transporteres nedkølet (2-8 °C).

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding/første åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar glasampul (type I, Ph.Eur) med en påfyldningskapacitet på 2 ml.

Ampullerne er anbragt i støbte bakker af polyvinylchlorid, som derefter er forseglet med en beskyttende transparent PE-folie.

Bakkerne af polyvinylchlorid er placeret i en papæske sammen med en indlægsseddel.

Pakningsstørrelser: 5 og 10 ampuller med 1 ml opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Lorazepam "Macure" er let viskøs, når det er nedkølet.

Intramuskulær administration

For at lette intramuskulær administration anbefales fortynding i en ligelig mængde kompatibel opløsningsvæske, f.eks. 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridopløsning, 50 mg/ml (5 %) glukoseopløsning og vand til injektionsvæske.

Lorazepam "Macure" kan også administreres ufortyndet, hvis det indgives i en stor muskelmasse.

Intravenøs administration

Ved intravenøs administration skal Lorazepam "Macure" altid fortyndes i en ligelig mængde af et af følgende fortyndingsmidler: 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridopløsning, 50 mg/ml (5 %) glukoseopløsning og vand til injektionsvæske.

Injektionshastigheden må ikke overstige 2 mg/min. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for tilstedeværelse af partikler eller misfarvninger inden administration.

Anvend ikke lægemidlet, hvis opløsningen har udviklet en farve eller bundfald.

*Vejledning i fortynding til intravenøs anvendelse*

Optræk den ønskede mængde Lorazepam "Macure" i sprøjten, og optræk derefter den ønskede mængde fortyndingsmiddel. Træk stemplet let tilbage for at få et større blandingsrum. Bland straks indholdet ved at dreje sprøjten gentagne gange, indtil der er dannet en homogen opløsning. Ryst ikke voldsomt, da det vil skabe luftbobler.

Lorazepam "Macure" bør ikke blandes med andre lægemidler i den samme sprøjte. Anvend ikke lægemidlet, hvis opløsningen har udviklet en farve eller bundfald (se pkt. 4.2).

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel eller affald bør bortskaffes i overensstemmelse med de lokale regler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

61033

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. august 2019

Dato for seneste fornyelse: 23. maj 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. januar 2025