

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lorazepam Macure 4 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ampulli sisältää 4 mg/ml loratsepaamia (4 mg yhden millilitran ampullissa).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: bentsyylialkoholi, propyleeniglykoli.

Yksi millilitra sisältää 21 mg bentsyylialkoholia.

Yksi millilitra sisältää 840 mg propyleeniglykolia.

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.

#### 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.

Iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille sekä 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.

Suosittelun aloitusannos on 2-4 mg laskimoon tai 0,05 mg/kg lihakseen (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 betnatsodiatsepiinihoitoa.

#### *Pediatriset potilaat*

Loratsepaami Macure -valmiste on vasta-aiheinen alle 12-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

#### *Käyttö iäkkäille ja heikkokuntoisille potilaille*

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

Normaalioloissa 2 mg aloitusannoksen pitäisi riittää, ellei pyritä voimakkaampaan sedaatioon ja/tai haluta heikentää muistia preoperatiivisesti.

Annosta pienennetään iäkkäille ja heikkokuntoisille potilaille noin 50 % ja annostusta säädetään tarpeen ja potilaan sietokyvyn mukaan (ks. kohta 4.4).

#### *Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

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

#### Antotapa

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamiseen ennen sen antamista.

### **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.

### **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 ekstravasatiota.

### Alkoholi

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

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

### Reaktio- ja suorituskyvyn aleneminen

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

Jos loratsepaamia annetaan polikliinisesti 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 seuranta 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.

### 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).

### 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 veridyskrasia bentsodiatsepiinihoidon aikana ja joillakin on todettu kohonneita maksaentsyymiarvoja.

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

Pitkäaikainen bentsodiatsepiinihoito lopetetaan asteittain.

#### Äkkäät potilaat

Kuten aina esilääkityksen yhteydessä, on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta myös loratsepaamin antamisessa iäkkäille tai vakavasti sairaille potilaille taikka potilaille, joilla on rajoittunut keuhkoretentio (COPD, uniapneaoireyhtymä), hengityskatkon 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. Kaatumisesta voi tässä potilasjoukossa olla vakavia seurauksia. Annosta on pienennettävä iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

#### Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta

Potilaita, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt, on seurattava tarkasti ja annos on säädettävä huolellisesti heidän reaktioidensa mukaisesti. Pienemmät annokset saattavat riittää näille potilaille.

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Loratsepaamia ei suositella potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Jos loratsepaamia käytetään lievää tai keskivaikeaa maksa- tai munuaissairautta sairastaville potilaille, on käytettävä pienintä tehoavaa annosta, sillä vaikutuksen kesto saattaa tällaisissa tapauksissa pitkittyä.

#### 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, vihanpuuskia, 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).

### Pediatriset potilaat

Loratsepaami on vasta-aiheinen alle 12-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

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

### Lääkkeiden väärinkäyttö ja lääkeriippuvuus

Väärinkäytöstä ja riippuvuudesta ei ole kliinisiä tietoja. Suun kautta otettavista bentsodiatsepiineistä saatujen kokemusten perusteella lääkkeiden 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 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 oireita, 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.

### Bentsyylialkoholi

Yksi millilitra injektioestettä, liuos, sisältää 21 mg bentsyylialkoholia.

Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Suuria määriä saa käyttää vain, jos se on välttämätöntä, ja on noudatettava varovaisuutta. Tämä koskee erityisesti raskaana olevia ja imettäviä naisia sekä potilaita, joiden maksan tai munuaisten

toiminta on heikentynyt, käyttöön liittyvän akkumulaatio- ja toksisuusriskin takia (metabolinen asidoosi).

#### Propyleeniglykoli

Yksi millilitra tätä injektionestettä liuosta varten sisältää 840 mg propyleeniglykolia.

### **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.

#### 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).

Laboratoriokokeisiin liittyvistä yhteisvaikutuksista ei ole havaintoja eikä raportteja.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Loratsepaamin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoja. Kun loratsepaamia annetaan raskauden aikana, sen farmakologinen vaikutus voi aiheuttaa vastasyntyneelle lapselle hypotermiaa, hengityslamaa ja hypotoniaa (velton lapsen oireyhtymä).

Pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa lapselle vieroitusoireita.

Eläinkoetutkimuksissa ei ole todettu suoria eikä välillisiä haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion kehitykseen, synnytykseen eikä syntymän jälkeiseen kehitykseen.

Lorazepam Macure -valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä, ja tällöin mahdollisimman lyhyen aikaa mahdollisimman pienellä annoksella.

## Imetys

Loratsepaamia erittyy vähän rintamaitoon. Imetystä ei suositella Lorazepam Macure -hoidon aikana.

## Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Kuten kaikkia keskushermoston estäjiä käyttäviä potilaita myös loratsepaamia 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 iäkkäillä potilailla, 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 ( $\leq 1/10$ ), yleinen ( $\leq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\leq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\leq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), 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 (<math>\leq 1/10</math>)</i>	<i>Yleinen (<math>\leq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>Melko harvinainen (<math>\leq 1/1\,000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</i>	<i>Harvinainen (<math>\leq 1/10\,000</math>, <math>&lt; 1/1\,000</math>)</i>
<i>Veri ja imukudos</i>				Veridyskrasia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			Sekavuus, masennus, tunteiden turtuminen, unihäiriöt, libidon muutokset	Ohimenevä anterogradinen amnesia tai muistihäiriö, paradoksaaliset reaktiot*
<i>Hermosto</i>		Sedaatio, uneliaisuus, huimaus, ataksia	Päänsärky, vireyden heikkeneminen	
<i>Silmät</i>			Näköhäiriöt, kahtena näkeminen	
<i>Verisuonisto</i>				Hypotensio, hypertensio
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			Pahoinvointi, ruoansulatuskanavan oireet	
<i>Maksa ja sappi</i>				Epänormaalit

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Hyvin yleinen (≤ 1/10)</i>	<i>Yleinen (≤1/100, &lt;1/10)</i>	<i>Melko harvinainen (≤1/1 000, &lt;1/100)</i>	<i>Harvinainen (≤1/10 000, &lt;1/1 000)</i>
				maksan toimintakoetulokset
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>			Allergiset ihoreaktiot	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Lihashyökkös		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Uupumus			

\*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. Bentsodiatsepiinin 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 isompana annoksena 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 keskeytsoireita (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 ennestään kouristuksia aiheuttava sairaus tai jotka käyttävät kouristuskynnystä madaltavia lääkkeitä, kuten masennuslääkkeitä.

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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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.

Suosittelua suurempien injektoidujen loratsepaamiannosten yhteydessä on raportoitu maitohappoasidoosia, hyperosmolaalisuutta, propyleeniglykoliin (apuaaineita) mahdollisesti liittyvää hypotensiota sekä polyetyleeniglykoliin mahdollisesti liittyvää akuuttia tubulusnekroosia. Näiden oireiden ilmaantumisriski on suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä lapsilla (ks. kohta 4.4).

## **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 imeytyy nopeasti. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 60-90 minuutissa lihakseen antamisen jälkeen. Konjugoitumattoman loratsepaamin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on ihmisellä noin 12–16 tuntia lihakseen tai laskimoon antamisen jälkeen. Eliminaation puoliintumisajan perusteella vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3–5 päivässä.

### Jakautuminen

Jakautumistilavuus on 1,11 l/kg. Kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla n. 90 % loratsepaamista sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Loratsepaami metaboloituu pääasiassa konjugoitumalla glukuronihapon kanssa inaktiiviseksi glukuronidiksi. Loratsepaamilla ei ole aktiivisia metaboliitteja. Annoksesta 70–75 % erittyy glukuronidina virtsaan. Loratsepaami ei hydroksyloidu merkittävästi eikä se myöskään toimi substraattina sytokromi P450 -järjestelmän N-dealkyloiville entsyymeille.

### Eliminaatio

Iällä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta loratsepaamin kinetiikkaan. Iäkkäillä potilailla tehdyssä tutkimuksessa kokonaispuhdistuman raportoitiin vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi, mutta eliminaation puoliintumisaika ei muuttunut merkittävästi.

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (hepatiitti, alkoholin aiheuttama kirroosi) sairastavilla potilailla ei havaittu muutosta loratsepaamin puhdistumassa.

### Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteista (lievästä vaikeaan) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä farmakokineettisissä kerta-annostutkimuksissa loratsepaamin imeytymisessä, puhdistumassa ja erityksessä ei havaittu merkittäviä muutoksia. Inaktiivisen glukuronidimetaboliitin eliminaatio oli merkittävästi hidastunut. Tutkimuksessa, jossa loratsepaamia annettiin subkroonisesti kahdelle kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle, havaittiin eliminaation heikkenemistä ja siihen liittyvää loratsepaamin eliminaation puoliintumisajan pitenemistä. Hemodialyysi ei vaikuttanut merkittävästi metaboloitumattoman loratsepaamin farmakokineetiikkaan, mutta se poisti plasman inaktiivista glukuronidia huomattavassa määrin.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei oleellinen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1. Luettele apuaineista

Makrogoli  
Bentsyylialkoholi  
Propyleeniglykoli

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 4.

### 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 polyvinyylidikloridialustoihin, ja alustat ampulleineen on pakattu suojaavan läpinäkyvän polyetyleenikalvon sisään. Polyvinyylidikloridialustat on pakattu pahvikoteloon yhdessä selostelehden 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.

#### *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**

07.12.2023

## 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. 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.

### 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).

#### Administreringssätt

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:

- sömnapnésyndrom;
- 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 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.

#### 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 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 hämmningsupplösande 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 blodsocker 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 iaktas 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 iaktas 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 iaktas 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 7-8 timmar efter administreringen (se även avsnitt 4.8).

### Pediatrik 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 acidos).

### 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 hämrad 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 (<math>\geq 1/10</math>)</i>	<i>Vanliga (<math>\geq 1/100</math> till <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\ 000</math> till <math>&lt; 1/100</math>)</i>	<i>Sällsynta (<math>\geq 1/10\ 000</math> till <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</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, gastrointestina symtom.	
<i>Lever och gallvägar</i>				Avvikande levervärden
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			Allergiska hudreaktioner.	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Muskelsvaghet		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid</i>	Trötthet			

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 $< 1/1\ 000$ )
administreringsstället				

\*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 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 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.

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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://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.

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 jämviktskoncentration 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**

Öppnat: 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.

### *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**

07.12.2023