

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rativor 0,5 mg tabletter

Rativor 1 mg tabletter

Rativor 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 0,5 mg lorazepam.

Hver tablett inneholder 1 mg lorazepam.

Hver tablett inneholder 2,5 mg lorazepam.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

0,5 mg: laktosemonohydrat 35,4 mg per tablett

1 mg: laktosemonohydrat 69 mg per tablett.

2,5 mg: laktosemonohydrat 172 mg per tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Rativor 0,5 mg:

Hvite, runde tabletter med avrundet kant. Tablettene har en diameter på ca. 5 mm.

Rativor 1 mg:

Hvite, runde, flate, koniske tabletter med delelinje og gravert «1,0» på én side. Tablettene har en diameter på ca. 6 mm.

Tabletten kan deles i like halvdeler.

Rativor 2,5 mg:

Hvite, runde, flate, koniske tabletter med delelinje og en diameter på ca. 9 mm.

Tabletten kan deles i like halvdeler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rativor er indisert for kortsiktig symptomatisk behandling av angst, hvor angsten er så alvorlig at den hemmer eller utsetter individet for ekstremt ubehag.

Rativor kan også brukes som premedisinering før diagnostiske prosedyrer, eller før kirurgiske inngrep.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering og behandlingsslengde bør tilpasses individuelt. Generelt bør den laveste effektive dosen skrives ut for kortest tid mulig. Risikoen for abstinens og tilbakevendende fenomener er større etter brå seponering, og derfor bør legemidlet seponeres gradvis for alle pasienter (se pkt. 4.4).

Behandlingslengden bør ikke overskride 4 uker, herunder den gradvise seponeringsprosessen. Behandlingsperioden bør ikke forlenges uten at behovet for fortsatt behandling revurderes. Økte lorazepamdoser bør gis gradvis for å unngå bivirkninger. Kveldsdosen bør økes før dagdosene.

Dosering

Voksne

Symptomatisk behandling av angst:

- 0,5 til 2,5 mg daglig i delte doser eller som én kveldsdose.

I alvorlige tilfeller kan det være nødvendig med høyere doser hos individuelle pasienter, opp til en maksimal dose på 7,5 mg per dag.

Premedisinering før diagnostiske prosedyrer eller før kirurgiske inngrep:

- 1 mg til 2,5 mg natten før operasjonen og/eller
- 2 mg til 4 mg én til to timer før operasjonen

Pediatrisk populasjon

Lorazepam bør ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år da sikkerhet og effekt ikke er fastslått hos denne populasjonen, unntatt som angitt under.

Premedisinering:

Barn under 6 år:

Barn under seks år bør ikke behandles med lorazepam.

Barn 6–12 år:

Premedisinering før diagnostiske prosedyrer eller før kirurgiske inngrep: 0,5–1 mg, eller 0,05 mg/kg kroppsvekt bør ikke overskrides. Dosen bør tas én til to timer før operasjonen.

Ungdom 13–18 år:

Premedisinering før diagnostiske prosedyrer eller før kirurgiske inngrep: 1–4 mg én til to timer før operasjonen.

Eldre og svekkede pasienter

For eldre og svekkede pasienter må den samlede daglige startdosen reduseres med ca. 50 %. Dosen må justeres etter klinisk respons og individuell tolerabilitet (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Lavere doser kan være tilstrekkelig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4). Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter med kronisk respirasjonsforstyrrelse

Lavere doser anbefales (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til oral administrasjon.

Tabletten bør svelges med litt væske (f.eks. med et halvt til ett glass vann).

Delestreken på 1 mg og 2,5 mg tabletten er ment for å lette deling av tabletten, som gjør det enklere å svelge den hel.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre benzodiazepiner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Myasthenia gravis.
Alvorlige respirasjonsforstyrrelser (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom).
Søvnapné.
Kraftig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er meldt om alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner ved bruk av benzodiazepiner. Det er meldt om tilfeller av angioødem som omfatter tungen, glottis eller larynks hos pasienter etter at de har tatt den første eller etterfølgende doser av benzodiazepiner. Noen pasienter som bruker benzodiazepiner, har hatt ytterligere symptomer, f.eks. dyspné, følelse av innsnevring i halsen eller kvalme og oppkast. Noen pasienter har hatt behov for medisinsk behandling på legevakten. Dersom angioødem omfatter tungen, glottis eller larynks, kan det forekomme luftveisobstruksjon som kan medføre døden. Pasienter som utvikler angioødem etter behandling med et benzodiazepin, bør ikke gis legemidlet på nytt.

Lorazepam bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt åndedrettsfunksjon siden bruk av benzodiazepiner, herunder lorazepam, kan føre til potensielt dødelig respirasjonsdepresjon.

Pasienter må informeres om at siden deres toleranse for alkohol og andre midler som virker sløvende på sentralnervesystemet reduseres ved tilstedeværelse av lorazepam, bør disse stoffene enten unngås eller tas i redusert dose.

Angst eller insomni kan være et symptom på flere andre lidelser. Det bør tas hensyn til at klagen kan være knyttet til en underliggende fysisk eller psykisk lidelse som det finnes en mer spesifikk behandling mot.

Misbruk

Det er meldt om misbruk av benzodiazepiner, spesielt hos pasienter med tidligere misbruk av legemidler, ulovlige stoffer og/eller alkohol.

Toleranse

En viss nedsatt hypnotisk effekt av benzodiazepiner kan oppstå etter gjentatt bruk i noen uker.

Avhengighet

Bruken av lorazepam kan føre til fysisk og psykisk avhengighet. Risikoen for avhengighet øker med dose og behandlingens lengde. Det er en risiko for at det kan oppstå psykisk og fysisk avhengighet selv etter bare noen ukers daglig bruk. Dette gjelder ikke bare feil bruk av særlig høye doser, men også det terapeutiske doseområdet.

Risikoen for avhengighet øker ytterligere hos pasienter med tidligere misbruk av alkohol, ulovlige stoffer eller legemidler, eller hos pasienter med betydelige personlighetsforstyrrelser. Derfor bør bruk hos personer med tidligere misbruk av alkohol, ulovlige stoffer eller legemidler unngås.

Avhengighet kan føre til abstinenssymptomer, spesielt dersom behandlingen seponeres brått.

Lorazepam bør derfor alltid seponeres gradvis.

Abstinenssymptomer (f.eks. tilbakevendende insomni) kan forekomme etter seponering av anbefalte doser etter så lite som én ukes behandling. Brå seponering av behandling kan etterfølges av abstinenssymptomer.

Symptomer som er rapportert etter seponering av benzodiazepiner, omfatter hodepine, muskelsmerter, angst, spenning, depresjon, insomni, rastløshet, svimmelhet, kvalme, diaré, redusert appetitt, forvirring, hallusinasjoner/delirium, perseptuelle endringer, irritabilitet, dysfori, kramper/anfall, tremor, bukkramper, myalgi, opphisselse, hjertebank, takykardi, panikkanfall, vertigo, hyperrefleksi, kortsiktig hukommelsestap, hypertermi, svette og forekomsten av «tilbakevendende» fenomener hvor symptomene som førte til behandling med benzodiazepiner, vender tilbake i en forsterket form. Disse symptomene kan være vanskelig å skille fra de opprinnelige symptomene som legemidlet ble skrevet ut for.

I mer alvorlige tilfeller kan følgende symptomer forekomme: manglende realitetsoppfatning, depersonalisering, hyperakusi, tinnitus, nummenhet og prikking i armer og bein, følsomhet for lys, støy og fysisk kontakt, ufrivillige bevegelser, oppkast, hallusinasjoner og kramper. Kramper/anfall kan forekomme oftere hos pasienter med allerede eksisterende krampelidelser eller hos pasienter som bruker andre legemidler som reduserer krampeterskelen, f.eks. antidepressiva.

Risikoer ved bruk sammen med opioider

Samtidig bruk av lorazepam og opioider kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Som følge av disse risikoene bør samtidig foreskriving av sedativa som benzodiazepiner eller lorazepam og opioider være forbeholdt pasienter som det ikke finnes alternative behandlingsmuligheter for. Dersom det besluttes å foreskrive lorazepam samtidig med opioider, bør den minste effektive dosen brukes, og behandlingens lengde bør være så kort som mulig (se også generell doseanbefaling i pkt. 4.2).

Pasientene bør følges nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I denne forbindelse anbefales det på det sterkeste at pasienter og eventuelle pleiere informeres om at de må være oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Behandlingslengde

Behandlingen bør være så kort som mulig (se pkt. 4.2.) og bør ikke overskride 4 uker, herunder den gradvise seponeringsprosessen.

Det kan være nyttig å informere pasienten når behandlingen startes om at den vil ha begrenset lengde, og forklare nøyaktig hvordan dosen gradvis reduseres når behandlingen avsluttes.

Pasienten bør også gjøres oppmerksom på muligheten for «tilbakevendende» fenomener for å begrense angst dersom slike oppstår.

Det er ved benzodiazepiner med kort behandlingens lengde indikasjoner på at abstinensfenomener kan vise seg i doseintervallet, spesielt når doseringen er høy.

Når benzodiazepiner med lang behandlingens lengde blir brukt, er det viktig å advare mot å bytte til et benzodiazepin med kort behandlingens lengde siden det kan oppstå abstinenssymptomer.

Amnesi

Det er meldt om kortvarig anterograd amnesi eller nedsatt hukommelse i forbindelse med bruk av benzodiazepiner.

Dersom lorazepam brukes mot insomni på grunn av angst, bør pasientene sikre at de får en periode med uavbrutt søvn som er tilstrekkelig til at legemiddeleffekten får spre seg (f.eks. 7–8 timer).

Psykiatriske og paradoksale reaksjoner:

Det er av og til meldt om paradoksale reaksjoner ved bruk av benzodiazepin (se pkt. 4.8). Slike reaksjoner kan være mer sannsynlige hos barn og eldre. Dersom de forekommer, bør legemidlet seponeres.

Muskelsvakhet

Lorazepam kan forårsake muskelsvakhet. Hos pasienter med allerede eksisterende muskelsvekkelse eller spinal eller cerebellar ataksi er det derfor nødvendig å være spesielt forsiktig, og det kan være nødvendig å redusere dosen.

Spesifikke pasientgrupper:

Lorazepam er ikke beregnet på primær behandling av psykotiske eller depressive lidelser, og bør ikke brukes alene hos deprimerte pasienter. Bruken av benzodiazepiner kan ha en desinhiberende effekt og forårsake selvmordstendenser hos deprimerte pasienter. Derfor bør ikke store mengder lorazepam skrives ut til disse pasientene. Benzodiazepiner hos disse pasientene bør ikke brukes uten tilstrekkelig behandling med antidepressiva.

Allerede eksisterende depresjon kan oppstå ved bruk av benzodiazepin.

Vær forsiktig ved behandling av pasienter med akutt trangvinklet glaukom.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør følges opp ofte og få doseringen justert nøyte i samsvar med sin respons. Det kan være tilstrekkelig med en lavere dose hos disse pasientene.

De samme forsiktighetsregler gjelder for eldre eller svekkede pasienter og pasienter med kronisk respirasjonsinsuffisiens.

Som med alle depressiva for sentralnervesystemet kan bruken av benzodiazepiner frembringe encefalopati hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Derfor er bruk hos disse pasientene kontraindisert.

Noen pasienter som bruker benzodiazepiner, har utviklet bloddyskrasi, og noen har hatt forhøyede nivåer av leverenzymmer.

Det anbefales periodiske vurderinger av hematologi og leverfunksjon hvor gjentatte behandlingsforløp anses klinisk nødvendig.

Selv om hypotensjon bare er forekommet sjelden, bør benzodiazepiner gis med forsiktighet hos pasienter hvor et fall i blodtrykket kan føre til kardiovaskulære eller cerebrovaskulære komplikasjoner, og dette er spesielt viktig hos eldre pasienter.

Eldre pasienter

Lorazepam bør brukes med forsiktighet hos eldre som følge av risikoen for sedasjon og/eller muskel- og skjelettsvekkelse som kan øke risikoen for fall som kan ha alvorlige konsekvenser for denne populasjonen. Eldre pasienter bør gis en redusert dose (se pkt. 4.2).

Dette legemidlet inneholder laktosemonohydrat.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig inntak med alkohol bør unngås.

De sedative virkningene kan forsterkes når legemidlet brukes i kombinasjon med alkohol. Dette påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Benzodiazepinene, herunder lorazepam, frembringer ytterligere sentralnervesystemdeprimerende effekter når de administreres sammen med andre legemidler som selv frembringer depresjon av sentralnervesystemet, f.eks. barbiturater, antipsykotika, sedativa/hypnotika, anksiolytika, antidepressiva, opioider, sedative antihistaminer, antikonvulsiva og anestetika.

Opioider

Bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lorazepam sammen med opioider øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall som følge av den additive sentralnervesystemdeprimerende virkningen. Doseringen og varigheten av den samtidige bruken bør være begrenset (se pkt. 4.4).

Det kan forekomme en forsterket eufori utløst av opioider ved bruk av benzodiazepiner, noe som kan føre til økt psykisk avhengighet.

Det er meldt om kraftig stupor, betydelig redusert respirasjonsfrekvens og (hos én pasient) hypotensjon når lorazepam og loksapin er gitt samtidig.

Det er meldt om markert sedasjon, kraftig spyttutskillelse og ataksi når lorazepam og klozapin er gitt samtidig.

Samtidig administrasjon av lorazepam med natriumvalproat kan føre til økte plasmakonsentrasjoner og redusert clearance av lorazepam. Lorazepamdosing må reduseres til ca. 50 % ved samtidig administrasjon av natriumvalproat.

Samtidig administrasjon av lorazepam med probenecid kan føre til en raskere begynnelse eller forlenget effekt av lorazepam på grunn av økt halveringstid og redusert totalclearance. Lorazepamdosen må reduseres med ca. 50 % ved samtidig administrasjon av probenecid.

Administrasjon av teofyllin eller aminofyllin kan redusere de sedative virkningene av benzodiazepiner, herunder lorazepam.

Muskelavslappende midler

Samtidig inntak med muskelavslappende midler kan føre til at den samlede muskelavslappende effekten økes, og derfor anbefales forsiktig bruk, spesielt hos eldre (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner bør rådes til å bruke effektiv prevensjon under behandling med lorazepam. Dersom legemidlet skrives ut til en kvinne i fertil alder, bør hun bes om å kontakte lege når det gjelder å slutte å bruke legemidlet dersom hun planlegger å bli gravid eller har mistanke om at hun er gravid.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruken av lorazepam under graviditet. Benzodiazepiner skal ikke brukes under graviditet, særlig under første og siste trimester, med mindre det er helt nødvendig. Benzodiazepiner kan forårsake fosterskade når de gis til gravide kvinner.

Begrensede data hos mennesker antyder at lorazepam er forbundet med økt risiko for medfødte misdannelser, spesielt ved bruk under første trimester av graviditeten. Hos mennesker angir blodprøver fra navlestrengen placentar overføring av benzodiazepiner og deres glukuronidmetabolitter.

Dersom legemidlet av tungtveiende medisinske årsaker gis under den sene fasen av graviditeten, eller under fødsel ved høye doser, kan det forventes effekter på det nyfødte barnet på grunn av den farmakologiske virkningen av forbindelsen. Dette omfatter symptomer som hypoaktivitet, hypotoni, hypotermi, respirasjonsdepresjon, apné, dieproblemer og svekket metabolsk respons på kulde (Floppy Infant Syndrome).

Det er meldt at spedbarn av mødre som har brukt benzodiazepiner i flere uker eller mer før fødselen, har abstinenssymptomer i perioden etter fødselen.

Studier hos dyr fant ingen bevis på teratogene egenskaper eller nedsatt reproduksjonsfunksjon av lorazepam (se pkt. 5.3).

Amming

Det er dokumentert at lorazepam utskilles, i farmakologisk uvesentlige mengder i morsmelk hos mennesker.

Derfor bør lorazepam ikke gis til ammende mødre med mindre den forventede nytten for moren veier tyngre enn den potensielle risikoen for spedbarnet. Sedasjon og manglende evne til å die har forekommet hos nyfødte av ammende mødre som tar benzodiazepiner. Spedbarn av ammende mødre bør observeres for farmakologiske virkninger (herunder sedasjon og irritabilitet).

Fertilitet

Det foreligger ingen data om mulige virkninger på mannlig og kvinnelig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lorazepam har en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette gjelder spesielt i forbindelse med alkohol.

Sedasjon, amnesi, svekket konsentrasjon og svekket muskelfunksjon kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner negativt. Ved utilstrekkelig søvn kan sannsynligheten for svekket oppmerksomhet øke (se pkt. 4.5). Pasienter bør advares mot ikke å bruke farlige maskiner eller motorvogner hvis noen av disse effektene oppstår.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger må forventes, særlig i starten av behandlingen, dersom dosen er for høy og hos pasientene nevnt i pkt. 4.3 og 4.4. De kan forsvinne spontant i løpet av videre behandling og/eller ved dosereduksjon.

Organklasse system	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Sjeldne $\geq 10\ 000$ til $< 1/1000$	Svært sjeldne $< 1/10\ 000$	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Leukopeni	Trombocytopeni, agranulocytose, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet						Overfølsomhetsreaksjoner, anafylaktisk/anafylaktoide reaksjoner
Endokrine sykdommer						SIADH
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer						Hyponatremi
Psykiatriske sykdommer ±		Forvirring, depresjon, avmaskering av depresjon	Endring i sexlyst, redusert orgasme			Hemningsløshet, eufori, selvmordstanker/-forsøk, paradoksale reaksjoner, herunder angst, agitasjon, vrangforestilling, opphisselse, aggressiv atferd (fiendtlighet, aggresjon, sinne), søvnforstyrrelser/

<i>Organklasse system</i>	<i>Svært vanlige ≥ 1/10</i>	<i>Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10</i>	<i>Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100</i>	<i>Sjeldne ≥ 10 000 til < 1/1000</i>	<i>Svært sjeldne < 1/10 000</i>	<i>Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)</i>
						insomni, seksuell opphisselse, hallusina- sjoner, psykoser
<i>Nevrologiske sykdommer ±</i>	Sedasjon, tretthet, døsighet	Ataksi, svimmelhet		Redusert oppmerk- somhet		Forlengede reaksjons- tider, ekstra- pyramidale symptomer, tremor, dysartri / uklar tale, hodepine, kramper/ anfall, amnesi, koma, svekket oppmerk- somhet/kon- sentrasjon, balanse- forstyrrelse
<i>Øyesyk- dommer</i>						Synsforstyr- relser (herunder dobbeltsyn og tåkesyn)
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>						Svimmelhet
<i>Karsyk- dommer</i>						Hypotensjon, liten reduksjon i blodtrykk

Organklasse system	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Sjeldne $\geq 10\ 000$ til $< 1/1000$	Svært sjeldne $< 1/10\ 000$	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum						Respirasjonsdepresjon ^β , apné, forverring av søvnapné, forverring av obstruktiv lungesykdom
Gastro-intestinale sykdommer			Kvalme	Endringer i spyttutskillelse		Forstoppelse
Sykdommer i lever og galleveier						Gulsott
Hud- og underhudssykdommer				Utslett		Angioødem, allergiske hudreaksjoner, alopesi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskel-svakhet				
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Impotens			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet				Hypotermi
Under-søkelser						Økning i bilirubin, økning i levertransaminaser, økning i alkalisk fosfatase

± Benzodiazepinvirkninger på sentralnervesystemet er doseavhengige, med mer alvorlig depresjon av sentralnervesystemet ved høye doser.

^β Omfanget av respirasjonsdepresjon med benzodiazepiner er doseavhengig, med mer alvorligere depresjon ved høye doser.

Avhengighet/misbruk

Også etter en behandlingsperiode på noen dager med daglig inntak av lorazepam kan abstinensfenomener (f.eks. søvnlidelser, økt drømmeaktivitet) forekomme dersom behandlingen avsluttes, særlig dersom den avsluttes brått. Angst, spenning og opphisselse og indre rastløshet kan komme tilbake i forsterket form (tilbakevendende fenomener). Andre symptomer som er meldt etter seponering av benzodiazepiner, omfatter hodepine, depresjon, forvirring, irritabilitet, svette, dysfori, svimmelhet, manglende realitetsoppfatning, atferdslidelser, hyperakusi, nummenhet og prikking i armer og bein, overfølsomhet overfor lys og berøring, svekket oppfattelsesevne, ufrivillige bevegelser, kvalme, oppkast, diaré, redusert appetitt, hallusinasjoner/delirium, kramper/anfall, tremor, bukspasmer, myalgi, opphisselse, hjertebank, takykardi, panikkanfall, svimmelhet, hyperrefleksi, kortsiktig hukommelsestap og hypertermi. Ved kronisk bruk av lorazepam hos pasienter med epilepsi eller pasienter som bruker andre legemidler som reduserer krampeterskelen (f.eks. antidepressiva), kan plutselig avslutning av behandlingen utløse hyppigere anfall. Risikoen for abstinensfenomener øker med brukstiden og dosen. Disse fenomenene kan vanligvis unngås ved gradvis dosereduksjon. Det er indikasjoner på toleranseutvikling i forbindelse med den sedative effekten av benzodiazepiner. Lorazepam kan potensielt misbrukes. Spesielt utsatt er pasienter som tidligere har hatt legemiddel- og/eller alkoholmisbruk.

Melding av mistenkte bivirkninger:

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer:

Ved håndtering av overdosering med legemidler bør det tas hensyn til at flere stoffer kan være inntatt. Erfaringer etter markedsføring viser at overdosering med lorazepam har skjedd hovedsakelig i kombinasjon med alkohol og/eller andre legemidler.

Overdosering av benzodiazepiner manifesteres vanligvis av grader av depresjon av sentralnervesystemet som går fra døsighet til koma. I milde tilfeller inkluderer symptomene døsighet, psykisk forvirring og letargi. I mer alvorlige tilfeller, og spesielt når alkohol eller andre depressiva for sentralnervesystemet er inntatt, kan symptomene inkludere dysartri, ataksi, paradoksale reaksjoner, depresjon av sentralnervesystemet, hypotensjon, hypotoni, respiratorisk og kardiovaskulær depresjon, koma og i svært sjeldne tilfeller dødsfall.

Behandling:

Absorpsjon kan begrenses ved administrasjon av aktivt kull. Hypotensjon kan kontrolleres med noradrenalin (men dette er usannsynlig). Lorazepam er dårlig dialyserbart. Lorazepamglukuronid, den inaktive metabolitten, kan være svært dialyserbart.

Støttebehandling, overvåking av vitale funksjoner og nøye observasjon av pasienten anbefales.

Benzodiazepinantagonisten, flumazenil, kan være nyttig hos pasienter som er innlagt på sykehus som et tillegg til, ikke som en erstatning for, riktig håndtering av overdosering med benzodiazepin. Les produktinformasjonen for flumazenil før bruk. Legen bør være oppmerksom på risikoen for anfall i forbindelse med flumazenilbehandling, spesielt hos langtidsbrukere av benzodiazepin og ved overdosering av sykliske antidepressiva og hos epileptiske pasienter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Benzodiazepinderivater, anksiolytika
ATC-kode: N05B A06

Lorazepam er et benzodiazepin med kort til middels virkningslengde med anksiolytisk, sedativ, hypnotisk og muskelavslappende egenskaper.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Etter oral administrasjon absorberes lorazepam raskt og nesten fullstendig, toppserumnivåer som forekommer ved 2 timer (område: 0,5–3 h), oral biotilgjengelighet 90–93 %.

Distribusjon:

Lorazepam er ca. 85–91 % proteinbundet, hvor den frie fraksjonen er vesentlig høyere hos eldre. Det trenger inn i cerebrospinalvæsken, med konsentrasjoner på ca. 5–28 % tilsvarende plasmanivåer. Det krysser placentabarrieren, og plasmanivåer hos nyfødte nærmer seg serumnivåer hos mor.

Distribusjonshalveringstiden er 20–25 minutter (område: 10,3–42,7), og distribusjonsvolumet er 1,3 l/kg.

Stabile plasmakonsentrasjoner oppnås innen tre dager.

Metabolisme:

Lorazepam metaboliseres i stor grad i leveren, ca. 75 %, og gjennomgår enterohepatisk resirkulering. Kronisk dosering har ingen effekt på hepatisk hydroksyleringsevne. Hovedmetabolitten, inaktiv, er 3-*O*-fenolglukuronid ved 75 % dose, med mindre mengder av 6-klor-4-*O*-klorfenyl-2, 1-kinazolinon, og det hydroksylerte derivatet av lorazepam, hvor alle er inaktive.

Utskillelse:

Hovedutskillelsesveien er nyrene, 88 %, med lavere mengder som utskilles i avføringen, 7 %. Total kroppsclearance er 1,1 ml/min/kg.

Eliminasjonshalveringstiden for lorazepam er 12 h, og det er minimal risiko for unødig akkumulering. Eliminasjonshalveringstiden for den inaktive glukuronidmetabolitten er 12–18 timer.

Det er ingen endring i de farmakokinetiske parameterne hos eldre.

Ved kraftig nedsatt leverfunksjon doubles eliminasjonshalveringstiden for lorazepam.

Nedsatt nyrefunksjon resulterer i en reduksjon i frekvensen av glukuronidmetabolittutskillelse uten økning i halveringstiden av lorazepam.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Engangsdosetoksisitet / Akutt toksisitet

Studier av akutt peroral lorazepamtoksisitet hos dyr viste ingen spesifikk sensitivitet (se pkt. 4.9 for akutt toksisitet hos mennesker).

Subkronisk og kronisk toksisitet

Oral lorazepam ble undersøkt hos rotter (80 uker) og hunder (12 måneder) i studier av kronisk toksisitet. Histopatologiske, oftalmologiske og hematologiske undersøkelser samt organfunksjonstester viste ingen eller bare små betydelige endringer uten biologisk relevans, også ved høye doser.

Hos rotter som ble behandlet med lorazepam i mer enn ett år med en dose på 6 mg/kg/dag, ble det konstatert en utvidelse av spiserøret.

Mutagenitet og karsinogenitet

Lorazepam har ikke gjennomgått omfattende studier av mutagene virkninger, men tester på lorazepam har hittil vært negative. Studier hos rotter og mus viste ingen tydelig karsinogenitet etter oral bruk av lorazepam.

Reproduksjonstoksisitet

Effekten av lorazepam på utvikling og reproduksjon av embryo og foster ble undersøkt hos kaniner, rotter og mus. Disse studiene fant ingen bevis på teratogene egenskaper eller nedsatt reproduksjonsfunksjon ved lorazepam. Forsøksstudier viste atferdsforstyrrelser hos avkommet til maternale dyr med langtidseksponering for benzodiazepiner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat
Povidon (E1201)
Krysspovidon (E1202)
Maisstivelse
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Natriumstivelseglykolat
Polakrilinkalium
Magnesiumstearat (E572)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalblisteren for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av OPA/aluminium/PVC/aluminium.
Pakninger som inneholder: 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter i blistere eller 30 x 1 og 100 x 1 tabletter i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle krav.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Healthcare Ltd.
62 archlight Building
Triq L-Gharbiel, Is-Swieqi
Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,5 mg: 22-14892
1 mg: 22-14893
2,5 mg: 22-14894

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. mars 2023
Dato for siste fornyelse: 30. januar 2025

10. OPPDATERINGSDATO

09.04.2025