

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rativor 0,5 mg tabletter

Rativor 1 mg tabletter

Rativor 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

0,5 mg: En tablett innehåller 0,5 mg lorazepam.

1 mg: En tablett innehåller 1 mg lorazepam.

2,5 mg: En tablett innehåller 2,5 mg lorazepam.

Hjälpämne med känd effekt:

0,5 mg: laktosmonohydrat 34 mg per tablett

1 mg: laktosmonohydrat 69 mg per tablett.

2,5 mg: laktosmonohydrat 172 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Rativor 0,5 mg

vit, rund tablett med rundad kant. Tablettens diameter är cirka 5 mm.

Rativor 1 mg

vit, rund, platt tablett med fasad kant och brytskåra, märkt med "1.0" på ena sidan. Tablettens diameter är cirka 6 mm

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Rativor 2,5 mg

vit, rund, platt tablett med fasad kant och brytskåra. Tablettens diameter är cirka 9 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rativor är indicerat för symtomatisk korttidsbehandling av ångest, där ångesten är kraftig, handikappande eller extremt påfrestande för personen.

Rativor kan även användas som premedicinering inför diagnostiska procedurer eller kirurgiska ingrepp.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen och behandlingens längd ska anpassas individuellt. Generellt bör lägsta effektiva dos förskrivas för kortast möjliga tid. Risken för abstinenssymtom och reboundfenomen är större efter abrupt utsättning. Därför ska läkemedlet sättas ut gradvis för alla patienter (se avsnitt 4.4).

Behandlingens längd bör inte överstiga 4 veckor, inklusive utsättningsperiod. Behandlingsperioden ska inte förlängas utan att behovet av fortsatt behandling har omprövats. Dosen av lorazepam bör ökas gradvis för att undvika biverkningar. Kvälldosen bör ökas före dagsdoserna.

Dosering

Vuxna

Symtomatisk behandling av ångest:

- 0,5 till 2,5 mg per dag uppdelat på flera doser eller som engångsdos på kvällen.
- I svårare fall kan högre doser, upp till en maxdos om 7,5 mg per dag behövas.

Premedicinering inför diagnostiska procedurer eller kirurgiska ingrepp:

- 1 till 2,5 mg till kvällen dagen innan ingreppet och/eller
- 2 till 4 mg två timmar före ingreppet.

Pediatrisk population

Lorazepam ska inte användas till barn och ungdomar under 18 års ålder, eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna population, med undantag för vad som anges nedan.

Premedicinering

Barn under 6 års ålder

Barn under 6 års ålder ska inte behandlas med lorazepam.

Barn i åldern 6-12 år

Premedicinering inför diagnostiska procedurer eller kirurgiska ingrepp: 0,5 mg - 1 mg eller 0,05 mg/kg kroppsvikt ska inte överskridas. Dosen bör tas en till två timmar före ingreppet.

Ungdomar i åldern 13-18 år

Premedicinering inför diagnostiska procedurer eller kirurgiska ingrepp: 1-4 mg en till två timmar före ingreppet.

Äldre och försvagade patienter

Till äldre och försvagade patienter ska startdosen reduceras med cirka 50 %. Dosen ska justeras efter klinisk respons och tolerans (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Lägre doser kan vara tillräckliga hos patienter med nedsatt njurfunktion eller lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Patienter med kronisk andningssvikt

Lägre doser rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

För oral administrering.

Tabletterna ska sväljas med lite vätska (t.ex. ett halvt till ett glas vatten).

Brytskåran på 1 mg och 2,5 mg tabletterna gör att du kan dela tabletten om du har svårt att svälja den hel.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Myasthenia gravis.

Svår andningssvikt (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom).
Sömnapné syndrom.
Kraftigt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Svåra anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har rapporterats i samband med behandling med bensodiazepiner. Fall av angioödem omfattande tunga, glottis eller struphuvud har rapporterats hos patienter efter den första eller efterföljande doser av bensodiazepiner. Vissa patienter har fått ytterligare symtom, till exempel dyspné, svullnad av halsen eller illamående och kräkningar. Vissa patienter har behövt medicinsk behandling på akutmottagning. Om angioödem involverar tunga, glottis eller struphuvudet kan luftvägsobstruktion uppstå, vilket kan vara dödligt. Patienter som utvecklar angioödem efter behandling med en bensodiazepin bör inte få läkemedlet på nytt.

Lorazepam ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt andningsfunktion eftersom användning av bensodiazepiner, inklusive lorazepam, kan leda till potentiellt dödlig andningsdepression.

Patienter bör informeras om att eftersom tolerans för alkohol och andra CNS-hämmande medel minskar vid användning av lorazepam, ska dessa substanser antingen undvikas eller tas i minskad dos.

Ångest eller sömnproblem kan vara symtom på flera andra sjukdomar. Därför ska man alltid beakta möjligheten att patientens rapporterade symtom kan vara kopplade till en underliggande fysisk eller psykisk sjukdom som det finns mer specifika behandlingar för.

Missbruk

Missbruk av bensodiazepiner har rapporterats, särskilt hos patienter med tidigare missbruk av läkemedel, droger och/eller alkohol.

Tolerans

Vid upprepad användning av bensodiazepiner under flera veckor kan den hypnotiska effekten av läkemedlet avta något.

Beroende

Användning av lorazepam kan leda till fysiskt och psykiskt beroende. Risken för beroende ökar med högre doser och längre behandlingstid. Även när det tas dagligen under några få veckor finns det en risk att psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas. Det gäller inte bara vid felaktig användning av särskilt höga doser utan även i det terapeutiska dosintervallet.

Risken för beroende ökar ytterligare hos patienter med tidigare missbruk av alkohol, droger eller läkemedel och hos patienter med signifikanta personlighetsstörningar. Därför bör användning hos personer med tidigare missbruk av alkohol, droger eller läkemedel undvikas.

Beroende kan leda till abstinenssymtom, särskilt om behandlingen avbryts plötsligt. Därför ska lorazepam alltid trappas ned gradvis.

Abstinenssymtom (t.ex. återkommande sömnproblem) kan uppträda efter utsättning av de rekommenderade doserna efter så lite som en veckas behandling. Abrupt avbrytande av behandlingen kan ge abstinenssymtom.

Symtom som rapporterats efter utsättning av bensodiazepiner är bland annat huvudvärk, muskelsmärta, ångest, spänningar, depression, sömnproblem, rastlöshet, yrsel, illamående, diarré, minskad aptit, förvirring, hallucinationer/delirium, perceptoriska förändringar, irritabilitet, dysfori, krampanfall, tremor, kramper i magen, myalgi, agitation, hjärklappning, takykardi, panikattacker, svindel, hyperreflexi, förlust av korttidsminne, hypertermi, svettning och förekomst av reboundfenomen där de symtom som ledde till behandling med bensodiazepiner återkommer i förstärkt form.

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, överkänslighet för ljus, ljud och fysisk kontakt/perceptoriska förändringar, ofrivilliga rörelser, kräkningar, hallucinationer och krampanfall. Konvulsioner/krampanfall kan vara vanligare hos patienter med befintlig konvulsiv sjukdom eller patienter som använder andra läkemedel som sänker tröskeln för konvulsioner, som antidepressiva läkemedel.

Risker med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av lorazepam och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner såsom lorazepam och opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om beslut fattas att förskriva lorazepam samtidigt med opioider ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noggrant avseende tecken och symtom på andningssvikt och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess närstående/vårdgivare (om det är tillämpligt) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Behandlingens längd

Behandlingen bör vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2) och bör inte överstiga 4 veckor inklusive utsättningsperiod.

Det kan vara bra att informera patienten när behandlingen inleds om att den kommer att vara tidsbegränsad och förklara exakt hur dosen gradvis minskas när behandlingen avbryts.

Patienten bör också göras medveten om risken för reboundfenomen för att minimera oron om det skulle inträffa.

Det finns indikationer på att reboundfenomen kan uppstå inom doseringsintervallet för bensodiazepiner med kort verkningstid, särskilt när dosen är hög.

När bensodiazepiner med lång verkningstid används är det viktigt att varna för att byta till en bensodiazepin med kort verkningstid, eftersom abstinenssymtom kan uppstå.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Nedsatt njurfunktion har ingen signifikant påvekan på biotillgängligheten eller metabolismen av lorazepam och endast svårt nedsatt leverfunktion har signifikant påverkan på dessa. Försiktig användning av lorazepam är ändå rekommenderat då det ofta har observerats en ökad känslighet för effekterna av läkemedlet. Detta inkluderar äldre patienter som har en ökad risk för fall, särskilt när de stiger upp på natten.

Försämring av leverencefalopati kan förekomma vid användning av lorazepam.

Amnesi

Övergående anterograd amnesi eller minnesnedsättning har rapporterats i samband med användning av bensodiazepiner.

Om lorazepam används för sömnproblem på grund av ångest bör patienten se till att kunna sova ostört tills läkemedelseffekten avtagit (t. ex. 7-8 timmar).

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Paradoxala reaktioner har i vissa fall rapporterats i samband med användning av bensodiazepiner (se avsnitt 4.8). Det kan vara mer sannolikt att sådana reaktioner uppträder hos barn och äldre. Om dessa reaktioner uppstår ska behandlingen med läkemedlet avslutas.

Muskelsvaghet

Lorazepam kan orsaka muskelsvaghet. Därför krävs särskild försiktighet hos patienter med befintlig muskelsvaghet eller spinal eller cerebellär ataxi och det kan vara nödvändigt att minska dosen.

Särskilda patientgrupper

Lorazepam är inte avsett att användas som primär behandling vid psykossjukdom eller depressiva tillstånd, och det ska inte användas som enda behandling av deprimerade patienter. Användning av bensodiazepiner kan verka hämningsupplösande och aktivera suicidala tendenser hos deprimerade patienter. Stora mängder lorazepam bör därför inte ordinerats till dessa patienter. Användning av bensodiazepiner hos dessa patienter bör inte ske utan adekvat antidepressiv behandling.

Depression som föreligger sedan tidigare kan manifesteras vid användning av bensodiazepiner.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med akut trångvinkelglaukom.

Patienter med nedsatt njurfunktion eller lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion bör följas upp ofta och få sin dosering noggrant justerad i enlighet med patientens svar. En lägre dos kan vara tillräcklig för dessa patienter.

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

Som med alla CNS-depressiva medel kan användning av bensodiazepiner framkalla encefalopati hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Därför är användning hos dessa patienter kontraindicerat. Vissa patienter som tar bensodiazepiner har utvecklat blod dyskrasi och vissa har fått förhöjda leverenzymvärden.

Periodiska hematologiska bedömningar och bedömningar av leverfunktionen rekommenderas när upprepad behandling anses vara kliniskt nödvändigt.

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

Äldre

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).

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat.

Läkemedlet bör därför inte användas av patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidigt intag av alkohol bör undvikas.

De sedativa effekterna kan förstärkas om produkten används i kombination med alkohol. Detta påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Bensodiazepiner, inklusive lorazepam, ger additiva CNS-hämmande effekter när de ges tillsammans med andra läkemedel som också har en CNS-hämmande effekt, t.ex. barbiturater, antipsykotika, sedativa/hypnotiska läkemedel, anxiolytika, antidepressiva läkemedel, narkotiska smärtstillande läkemedel, sedativa antihistaminer, antikonvulsiva läkemedel och anestetika.

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner såsom lorazepam och opioider ökar risken för sedering, andningssvikt, koma och död på grund av den additiva CNS-hämmande effekten. Vid samtidig användning ska dosen och behandlingstiden begränsas (se avsnitt 4.4).

En förstärkning av den eufori som framkallas av narkotiska smärtstillande medel kan uppstå vid användning av bensodiazepiner, vilket leder till ett ökat psykiskt beroende.

Det har rapporterats om svår stupor, betydande minskning av andningsfrekvensen och hos en patient, hypotoni när lorazepam och loxapin har givits samtidigt.

Det har rapporterats om markant sedering, ökad salivproduktion och ataxi när lorazepam och klozapin har givits samtidigt. Det finns en ökad risk för kollaps med andnings- och/eller hjärtstillestånd när lorazepam används i kombination med klozapin.

Samtidig administrering av lorazepam med natriumvalproat kan leda till ökade plasmakoncentrationer och minskad clearance av lorazepam. Lorazepamdosen ska minskas med cirka 50 % vid samtidig administrering med natriumvalproat.

Samtidig administrering av lorazepam med probenecid kan leda till snabbare insättningseffekt eller förlängd effekt av lorazepam, på grund av ökad halveringstid och minskad total clearance. Lorazepamdosen ska minskas med cirka 50 % vid samtidig administrering med probenecid.

Administrering av teofyllin eller aminofyllin kan minska den sedativa effekten av bensodiazepiner, inklusive lorazepam.

Muskelavslappnande medel

Vid samtidigt intag med muskelavslappnande medel kan den totala muskelavslappnande effekten öka. Därför rekommenderas försiktighet, särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Natriumoxybat

Samtidig administrering av lorazepam och natriumoxybat kan öka depressionen i centrala nervsystemet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska uppmanas att använda effektiva preventivmedel under behandling med lorazepam. Om läkemedlet förskrivs till en fertil kvinna ska hon uppmanas att kontakta läkare för att avbryta behandling med läkemedlet om hon avser att bli eller misstänker att hon är gravid.

Graviditet

Det finns otillräckliga data om användning av lorazepam under graviditet. Bensodiazepiner bör inte användas under graviditet, särskilt inte under första och sista trimestern, om det inte är absolut nödvändigt. Bensodiazepiner kan orsaka fosterskador om de ges till gravida kvinnor.

Begränsade data från behandling hos människor tyder på att lorazepam är förknippat med en ökad risk för medfödda missbildningar, särskilt när det används under graviditetens första trimester. Hos människor visar blodprover från navelsträngen att bensodiazepiner och deras glukuronid-metaboliter passerar placentan.

Om läkemedlet av tvingande medicinska skäl administreras i höga doser sent i graviditeten eller under förlossningen kan effekter på det nyfödda barnet förväntas på grund av de farmakologiska effekterna. Det omfattar symtom såsom hypoaktivitet, hypotoni, hypotermi, andningsdepression, apné, matningssvårigheter och nedsatt metabolisk reaktion på kyla (s.k. "floppy infant syndrome").

Spädbarn, vars mödrar har tagit bensodiazepiner i flera veckor eller mer före förlossningen, har rapporterats få abstinenssymtom under den postnatale perioden.

Studier på djur visade inga bevis för teratogena egenskaper eller reproduktionsstörningar av lorazepam (se avsnitt 5.3).

Amning

Det finns bevis för att lorazepam utsöndras i bröstmjolk, om än i farmakologiskt obetydliga mängder. Därför ska lorazepam inte ges till ammande mödrar om inte den förväntade nyttan för modern överväger den potentiella risken för spädbarnet. Sedering och oförmåga att suga har noterats hos ammande nyfödda barn, vars mödrar tar bensodiazepiner. Spädbarn till ammande mödrar bör observeras med avseende på farmakologiska effekter (inklusive sedering och irritabilitet).

Fertilitet

Det finns inga data om hur lorazepam kan påverka fertiliteten hos män respektive kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lorazepam har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta gäller särskilt vid interaktion med alkohol.

Sedering, amnesi, nedsatt koncentrationsförmåga och nedsatt muskelfunktion kan påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner negativt. Vid otillräcklig sömntid kan sannolikheten för nedsatt vakenhet öka (se avsnitt 4.5). Patienterna bör uppmanas att inte använda farliga maskiner eller motorfordon om någon av dessa effekter uppstår.

4.8 Biverkningar

Biverkningar förväntas särskilt i början av behandlingen, om dosen är för hög och i de patientgrupper som nämns i avsnitt 4.3 och 4.4. De kan försvinna spontant under fortsatt behandling och/eller vid dosreducering.

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet					Leukopeni	Trombocytopeni, agranulocytos, pancytopeni
Immunsystemet						Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner
Endokrina systemet						SIADH ^a
Metabolism och nutrition						Hyponatremi
Psykiska störningar ±		Förvirring, depression, manifestation av latent depression	Förändring av libido, mindre intensiv orgasm			Hämningslöshet, eufori, självmordstankar/-försök, paradoxala reaktioner, till exempel ångest, agitation, vanföreställningar, upprördhet, aggressivt beteende

<i>Organsystem</i>	<i>Mycket vanliga ≥1/10</i>	<i>Vanliga ≥1/100, <1/10</i>	<i>Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100</i>	<i>Sällsynta ≥10 000, <1/1 000</i>	<i>Mycket sällsynta <1/10 000</i>	<i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)</i>
						(fientlighet, aggression, ilska), sömnstörningar/sömnproblem, sexuell upphetsning, hallucinationer, psykoser
<i>Centrala och perifera nervsystemet ±</i>	Sedering, trötthet, dåsig	Ataxi, yrsel		Minskad vakenhet		Förlängd reaktionstid, extrapyramidala symtom, tremor, dysartri/sluddrigt tal, huvudvärk, kramper/krampanfall, amnesi, koma, försämrad uppmärksamhet/koncentrationsförmåga, balansrubbningar
<i>Ögon</i>						Synstörningar (t. ex. diplopi, dimsyn)
<i>Öron och balansorgan</i>						Svindel
<i>Blodkär</i>						Hypotension, lätt sänkning av blodtrycket

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum						Andningsdepression ^β , apné, försämring av sömnapné, försämring av obstruktiv lungsjukdom
Magtarmkanalen			Illamående	Förändrad salivutsöndring		förstoppning
Lever och gallvägar						Gulsot
Hud och subkutan vävnad				Hudutslag		Angioödem, allergiska hudreaktioner, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet				
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Impotens			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Trötthet				Hypotermi
Undersökningar						Förhöjt bilirubin, förhöjt levertransaminas, förhöjt alkaliskt fosfat

^α Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH).

± Bensodiazepiners effekter på CNS är dosberoende, med kraftigare CNS-depression vid höga doser.

^β Omfattningen av andningsdepression med bensodiazepiner är dosberoende, med svårare depression vid höga doser.

Beroende/missbruk

Även efter en behandlingsperiod på några dagar med dagligt intag av lorazepam kan abstinenssymtom (t.ex. sömnstörningar, ökat drömmande) uppstå när behandlingen avbryts, särskilt om det sker abrupt.

Ängest, spänningstillstånd, agitation och inre oro kan komma tillbaka i kraftigare form (reboundfenomen). Andra symtom som har rapporterats efter utsättning av bensodiazepiner är huvudvärk, depression, förvirring, irritabilitet, svettning, dysfori, yrsel, bristande verklighetsuppfattning, beteendestörningar, hyperakusi, domningar och stickningar i armar och ben, överkänslighet för ljus och beröring, nedsatt perception, ofrivilliga rörelser, illamående, kräkningar, diarré, aptitlöshet, hallucinationer/delirium, kramper/krampanfall, skakningar, spasmer i buken, muskelsmärta, upprördhet, hjärklappning, takykardi, panikattacker, yrsel, hyperreflexi, förlust av korttidsminne och hypertermi. Vid kronisk användning av lorazepam hos patienter med epilepsi eller hos de som tar andra läkemedel som sänker kramptröskeln (t.ex. antidepressiva läkemedel) kan abrupt utsättande av lorazepam utlösa mer frekventa anfall. Risken för abstinenssymtom ökar med användningstid och dos. Dessa abstinenssymtom kan vanligtvis undvikas genom att dosen minskas gradvis.

Det finns indikationer på toleransutveckling när det gäller den sedativa effekten av bensodiazepiner.

Det finns risk för missbruk av lorazepam. Risken är störst för patienter med tidigare läkemedels- och/eller alkoholmissbruk.

Rapportering av misstänkta biverkningar:

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

Vid behandling av överdosering med alla typer av läkemedel bör man alltid beakta att flera olika medel kan ha intagits. Erfarenheter efter godkännande för försäljning har visat att överdosering med lorazepam främst uppstått i kombination med alkohol och/eller andra droger.

Överdosering av bensodiazepiner leder vanligtvis till olika grader av dämpning av centrala nervsystemet, från dåsighet till koma. I lindriga fall är symtomen sömnhet, mental förvirring och letargi; i allvarigare fall, och särskilt när alkohol eller andra CNS-hämmande läkemedel har intagits, kan symtomen omfatta dysartri, ataxi, paradoxala reaktioner, CNS-depression, hypotension, hypotoni, andnings- och hjärt-kärldepression, koma, och i mycket sällsynta fall dödsfall.

Behandling

Absorptionen kan minskas genom administrering av aktivt kol. Hypotension inträffar sällan men kan kontrolleras med noradrenalin. Lorazepam är föga dialyserbart. Lorazepam-glukuronid, den inaktiva metaboliten, kan vara mycket dialyserbar.

Understödjande behandling, övervakning av vitala tecken och noggrann observation av patienten rekommenderas.

Bensodiazepinantagonisten flumazenil kan vara användbar som ett komplement till, inte ersättning för, korrekt behandling av överdosering av bensodiazepiner hos inlagda patienter. Läs produktinformationen för flumazenil före användning. Läkaren bör vara uppmärksam på risken för krampanfall vid behandling med flumazenil, särskilt hos patienter som behandlats med bensodiazepin under lång tid, vid överdosering av cykliska antidepressiva läkemedel samt hos patienter med epilepsi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Bensodiazepinderivat, anxiolytika
ATC-kod: N05BA06

Lorazepam är en bensodiazepin med kort till medellång verkningsstid med anxiolytiska, sedativa, hypnotiska och muskelavslappnande egenskaper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas lorazepam snabbt och nästan helt och hållet, med maximala serumhalter efter 2 timmar (intervall: 0,5-3 timmar), oral biotillgänglighet 90-93 %.

Distribution

Lorazepam är till cirka 85-91 % proteinbundet, och den fria fraktionen är betydligt högre hos äldre patienter. Det tränger in i cerebrospinalvätskan, med koncentrationer som motsvarar 5-28 % av plasmanivåerna. Det passerar placentabarriären, och plasmanivåerna hos nyfödda barn är ungefär lika höga som moderns serumhalter. Distributionshalveringstiden är 20-25 minuter (intervall: 10,3-42,7), och distributionsvolymen är 1,3 l/kg.

Steady-state-plasmakoncentrationer uppnås inom tre dagar.

Metabolism

Lorazepam metaboliseras i stor utsträckning i levern, cirka 75 %, och genomgår enterohepatisk recirkulation, kronisk dosering har ingen effekt på den hepatiska hydroxyleringskapaciteten. Den huvudsakliga metaboliten, inaktiv, är 3-O-fenolglukuronid vid 75 % dos, med mindre mängder av 6-klor-4-O-klorfenyl-2, 1-kinazolinon och det hydroxylerade derivatet av lorazepam, som alla är inaktiva.

Eliminering

Den huvudsakliga utsöndringsvägen är via njurarna, 88 %, och mindre mängder utsöndras med faeces, 7 %. Total kroppsclearance är 1,1 ml/min/kg.

Elimineringshalveringstiden för lorazepam är 12 timmar och risken för överdriven ackumulering är minimal. Elimineringshalveringstiden för den inaktiva metaboliten glukuronid är 12-18 timmar.

Det finns ingen förändring i de farmakokinetiska parametrarna hos äldre.

Vid svårt nedsatt leverfunktion fördubblas lorazepams elimineringshalveringstid.

Nedsatt njurfunktion resulterar i en minskad utsöndringshastighet för metaboliten glukuronid utan att halveringstiden för lorazepam ökar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid singeldos/akut toxicitet

Akuta perorala toxicitetsstudier av lorazepam på djur visade inte på någon specifik känslighet (se avsnitt 4.9 för akut toxicitet hos människa).

Subkronisk och kronisk toxicitet

Peroral lorazepam undersöktes på råttor (80 veckor) och hundar (12 månader) i studier på kronisk toxicitet. Histopatologiska, oftalmologiska och hematologiska undersökningar såväl som tester av organens funktion visade inga eller mycket små förändringar utan biologisk relevans, även vid höga doser.

Utvidgning av matstrupen noterades hos råttor som behandlades med lorazepam i över ett år vid en dos om 6 mg/kg/dag.

Mutagen och karcinogen potential

Lorazepam har inte genomgått omfattande studier av mutagena effekter, men testerna av lorazepam har hittills varit negativa. Studier på råttor och möss visade inte på någon tydlig karcinogen potential efter oral användning av lorazepam.

Reproduktionstoxicitet

Lorazepams effekt på embryonal och fetal utveckling och reproduktion undersöktes hos kaniner, råttor och möss. Dessa studier visade inga bevis för teratogena egenskaper eller reproduktionsstörningar av lorazepam.

Experimentella studier har visat på beteendestörningar hos avkomman till moderdjur med långvarig exponering för bensodiazepiner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Povidon (E1201)

Krospovidon (E1202)

Majsstärkelse

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Natriumstärkelseglykolat

Polakrilinkalium

Magnesiumstearat (E572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalblisterförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister tillverkade av OPA/aluminium/PVC/aluminium.

Finns i förpackningar om: 20, 30, 50, 60 eller 100 tabletter i blister eller 30x1 och 100x1 tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Healthcare Ltd.

62 archlight Building

Triq L-Gharbiel, Is-Swieqi

Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Rativor 0,5 mg tabletter: 63658

Rativor 1 mg tabletter: 63659

Rativor 2,5 mg tabletter: 63660

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-02-21

Datum för den senaste förnyelsen: 2025-01-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-22