

6. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rativor, tabletter**

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

33086

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rativor

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 0,5 mg lorazepam.

Hver tablet indeholder 1 mg lorazepam.

Hver tablet indeholder 2,5 mg lorazepam.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

0,5 mg: lactosemonohydrat 34 mg pr. tablet.

1 mg: lactosemonohydrat 69 mg pr. tablet.

2,5 mg: lactosemonohydrat 172 mg pr. tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Rativor 0,5 mg:

hvide, runde tabletter med afrundet kant. Tabletterne har en omtrentlig diameter på 5 mm.

Rativor 1 mg:

hvide, runde, flade, koniske tabletter med delekærv med inskriptionen “1,0” på den ene side. Tabletterne har en omtrentlig diameter på 6 mm.

Tabletten kan deles i to lige store dele.

Rativor 2,5 mg:

hvide, runde, flade, koniske tabletter med delekærv og en omtrentlig diameter på 9 mm.

Tabletten kan deles i to lige store dele.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Rativor er indiceret til symptomatisk korttidsbehandling af angst, hvor angsten er alvorlig, invaliderende eller udsætter den enkelte for ekstremt ubehag.

Rativor kan også bruges som præmedicinering før diagnostiske procedurer eller før kirurgiske indgreb.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis og behandlingsvarighed skal individualiseres. Generelt skal der ordineres den laveste effektive dosis i kortest mulig tid. Risikoen for seponering og reboundeffekt er større efter pludseligt ophør, hvorfor medicinen bør seponeres gradvist for alle patienter (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighed må ikke overstige 4 uger, inklusive nedtrapningsperioden. Behandlingsperioden må ikke forlænges uden en revurdering af behovet for fortsat behandling.

Stigninger i dosis af lorazepam skal ske gradvist for at undgå bivirkninger. Aftendosis skal øges før dagsdoser.

Dosis:

*Voksne*

*Symptomatisk behandling af angst:*

* 0,5-2,5 mg dagligt i opdelte doser eller som en enkelt aftendosis.

I alvorlige tilfælde kan høje doser være nødvendige hos enkelte patienter, op til en maksimal dosis på 7,5 mg pr. dag.

*Præmedicinering før diagnostiske procedurer eller før kirurgiske indgreb:*

* 1-2,5 mg natten før operation og/eller
* 2-4 mg 1-2 timer før operation.

*Pædiatrisk population*

Lorazepam må ikke bruges til børn og unge under 18 år, da sikkerhed og virkning ikke er fastlagt for denne population, undtagen som angivet nedenfor.

*Præmedicinering:*

*Børn under 6 år:*

Børn under 6 år må ikke behandles med lorazepam.

*Børn i alderen 6–12 år:*

Præmedicinering før diagnostiske procedurer eller før kirurgiske indgreb: 0,5-1 mg eller 0,05 mg/kg kropsvægt må ikke overskrides. Dosis skal tages 1-2 timer før operation.

*Børn i alderen 13–18 år:*

Præmedicinering før diagnostiske procedurer eller før kirurgiske indgreb: 1–4 mg 1-2 timer før operation

*Ældre og svækkede patienter*

Hos ældre og svækkede patienter skal den indledende total daglige dosis reduceres med ca. 50 %, og dosis skal justeres ud fra behov og tolerance (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion*

Det kan være tilstrækkeligt med lavere doser til patienter med nedsat nyrefunktion eller mild til moderat leverinsufficiens (se pkt. 4.4). Brug til patienter med svær leverinsufficiens er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Patienter med kronisk respirationsinsufficiens*

Der anbefales lavere doser (se pkt. 4.4).

Administration

Til oral administration.

Tabletten skal synkes med væske (f.eks. et halvt til et helt glas vand).

Delekærven i 1 mg og 2,5 mg tabletten tillader deling af tabletten, hvis der er problemer med at sluge tabletten hel.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer, andre benzodiazepiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Myasteni.

Svær respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom).

Søvnapnøsyndrom.

Svær nedsat leverfunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der har været rapporteret svære anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner med brugen af benzodiazepiner. Der har været rapporteret tilfælde af angioødem med involvering af tunge, glottis eller larynx efter den første dosis eller efterfølgende doser af benzodiazepiner. Nogle patienter, der tager benzodiazepiner, har oplevet yderligere symptomer, f.eks. dyspnø, tillukning af halsen, kvalme eller opkastning. Nogle patienter har haft behov for medicinsk behandling hos lægevagten. Hvis angioødem involverer tunge, glottis eller larynx, kan der forekomme tillukkede luftveje, hvilket kan være livstruende. Patienter, der udvikler angioødem efter behandling med et benzodiazepin, bør ikke geneksponeres for lægemidlet.

Lorazepam skal bruges med forsigtighed til patienter med kompromitteret åndedrætsfunktion, da brugen af benzodiazepiner, herunder lorazepam, kan føre til potentielt livsfarlig respirationsdepression.

Eftersom patienternes tolerance over for alkohol og andre CNS-depressiva mindskes ved forekomst af lorazepam, bør patienterne rådes til enten helt at undgå eller tage en mindre dosis af disse stoffer.

Angst eller søvnløshed kan være et symptom på flere andre lidelser. Det bør overvejes, om lidelsen kan være relateret til en underliggende fysisk eller psykiatrisk lidelse, for hvilken der er en mere specifik behandling.

*Misbrug*

Der har været rapporteret misbrug af benzodiazepiner, navnlig hos patienter med et tidligere medicinmisbrug, misbrug af ulovlige stoffer og/eller alkohol.

*Tolerance*

Ved gentagen anvendelse af benzodiazepiner i flere uger kan lægemidlets hypnotiske virkning aftage noget.

*Afhængighed*

Brug af lorazepam kan føre til fysisk og psykisk afhængighed. Risikoen for afhængighed øges med dosis og behandlingens varighed. Selv når det tages dagligt over et par uger, er der risiko for at der udvikles psykisk og fysisk afhængighed. Dette gælder ikke kun ukorrekt brug af særligt høje doser, men også det terapeutiske doseringsområde.

Risikoen for afhængighed øges yderligere hos patienter, der er tidligere alkoholikere, stof- eller medicinmisbrugere eller hos patienter med signifikante personlighedsforstyrrelser. Brug til personer, der er tidligere alkoholikere, stof- eller medicinmisbrugere, bør derfor undgås.

Afhængighed kan føre til abstinenssymptomer, navnlig hvis behandlingen pludseligt stoppes. Lorazepam bør derfor altid stoppes gradvist.

Abstinenssymptomer (f.eks. forstærket tilbagevenden af søvnløshed) kan forekomme efter ophør af de anbefalede doser efter så kort tid som en uges behandling. Pludseligt behandlingsstop kan være ledsaget af abstinenssymptomer.

Rapporterede symptomer efter ophør af benzodiazepiner omfatter hovedpine, muskelsmerter, angst, anspændthed, depression, søvnløshed, rastløshed, svimmelhed, kvalme, diarré, appetitløshed, forvirring, hallucinationer/delirium, ændringer i perception, irritabilitet, dysfori, kramper/anfald, rysten, mavekramper, myalgi, ophidselse, hjertebanken, takykardi, panikanfald, vertigo, hyperrefleksi, kortvarigt hukommelsestab, hypertermi, sveden og forekomst af reboundeffekt, hvor de symptomer der førte til behandling med benzodiazepiner vender tilbage i forstærket form.

Disse symptomer kan være vanskelige at skelne fra de oprindelige symptomer, som lægemidlet blev ordineret mod.

I alvorlige tilfælde kan følgende symptomer forekomme: derealisation, depersonalisation, hyperakusis, tinnitus, følelsesløshed og snurren i lemmerne, overfølsomhed over for lys og støj, ændringer i fysisk kontakt/perception, ufrivillige bevægelser, opkastning, hallucinationer, kramper.

Kramper/anfald kan være mere almindelige hos patienter med allerede eksisterende anfaldslidelser, eller som tager andre lægemidler, der sænker anfaldstærsklen såsom antidepressiva.

*Risici ved samtidig anvendelse af opioider*

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

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

*Behandlingens varighed*

Behandling bør være så kort som muligt (se pkt. 4.2.) og bør ikke overskride 4 uger, inklusive nedtrapningsperioden.

Det kan være nyttigt at informere patienten, når behandlingen startes, at den vil være af begrænset varighed, og forklare præcist, hvordan dosis nedsættes gradvist, når behandlingen stoppes.

Patienten skal også gøres bekendt med muligheden for reboundeffekt for at minimere angst, hvis det måtte forekomme.

Der er med benzodiazepiner med kort virkningstid indikationer på, at der kan opstå abstinenser inden for dosisintervallet, navnlig når dosis er høj.

Når der anvendes benzodiazepiner med lang virkningstid, er det vigtigt at advare mod at skifte til et benzodiazepin med kort virkningstid, da der kan opstå abstinenssymptomer.

*Amnesi*

Der er rapporteret forbigående anterograd amnesi eller hukommelsessvækkelse i forbindelse med brugen af benzodiazepiner.

Hvis lorazepam bruges mod søvnløshed som følge af angst, skal patienterne sikre, at de har mulighed for en periode med uafbrudt søvn, der er tilstrækkelig til at lægemiddeleffekten kan spredes (f.eks. 7-8 timer).

*Psykiatriske og paradoksale reaktioner:*

Der er i få tilfælde rapporteret paradoksale reaktioner i forbindelse med brugen af benzodiazepiner (se pkt. 4.8). Sådanne reaktioner kan være mere sandsynlige hos børn og ældre. Hvis de forekommer, bør lægemidlet seponeres.

*Muskelsvaghed*

Lorazepam kan forårsage muskelsvaghed. Hos patienter med allerede eksisterende muskelsvaghed eller spinal eller cerebellar ataksi er det derfor nødvendigt at være særligt forsigtig, og en dosisreduktion kan være nødvendig.

*Specifikke patientgrupper:*

Lorazepam er ikke beregnet til primær behandling af psykotiske eller depressive lidelser og bør ikke bruges alene til behandling af deprimerede patienter. Brugen af benzodiazepiner kan bevirke bortfald af hæmninger og udløse selvmordstendenser hos deprimerede patienter. Der bør derfor ikke ordineres store mængder lorazepam til disse patienter. Der bør ikke bruges benzodiazepiner til disse patienter uden tilstrækkelig antidepressiv behandling.

Allerede eksisterende depression kan vise sig under brugen af benzodiazepiner.

Der skal udvises forsigtighed i forbindelse med behandlingen af patienter med akut snævervinklet glaukom.

Patienter med nedsat nyrefunktion eller mild til moderat leverinsufficiens skal overvåges hyppigt og have doseringen justeret omhyggeligt i overensstemmelse med responsen. Det kan være tilstrækkeligt med lavere doser til disse patienter.

De samme forholdsregler gælder ældre eller svækkede patienter og patienter med kronisk respirationsinsufficiens.

Som med alle CNS-depressiva kan brugen af benzodiazepiner fremskynde encefalopati hos patienter med svær leverinsufficiens. Brugen til disse patienter er derfor kontraindiceret.

Nogle patienter, der har taget benzodiazepiner, har udviklet bloddyskrasi, og nogle har haft et forhøjet niveau af leverenzymer.

Der anbefales periodiske vurderinger af hæmatologi og leverfunktion, hvor gentagne behandlingsforløb anses for klinisk nødvendige.

Selv om der kun sjældent er forekommet hypotension, bør benzodiazepiner administreres med forsigtighed til patienter, hvor et fald i blodtrykket kan føre til kardiovaskulære eller cerebrovaskulære komplikationer. Dette er særligt vigtigt hos ældre patienter.

*Ældre patienter*

Lorazepam skal anvendes med forsigtighed hos ældre, eftersom risikoen for sedation og/eller musculoskeletal svaghed kan øge faldrisikoen, og dette kan få alvorlige konsekvenser hos denne population. Ældre patienter skal have en nedsat dosis (se pkt. 4.2).

*Dette produkt indeholder lactosemonohydrat.*

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption

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

Samtidig indtagelse af alkohol bør undgås.

Den beroligende effekt kan forstærkes, når produktet bruges i kombination med alkohol. Dette påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Benzodiazepiner, herunder lorazepam, har en yderligere CNS-beroligende effekt, når de administreres sammen med andre lægemidler, der også har en CNS-beroligende effekt, f.eks. barbiturater, antipsykotika, beroligende medicin/hypnotika, anxiolytika, antidepressiva, narkotiske analgetika, sedative antihistaminer, antikonvulsiva og anæstetika.

*Opioider*

Samtidig brug af beroligende medicin som benzodiazepiner, f.eks. lorazepam sammen med opioider, øger risikonen for sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald på grund af den yderligere CNS-beroligende effekt. Dosis og varighed af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

Der kan forekomme forstærket eufori udløst af narkotiske analgetika med brug af benzodiazepiner, hvilket kan føre til øget psykisk afhængighed.

Der har været rapporteret overdrevent stupor, signifikant nedsat repirationsfrekvens og hos én patient hypotension, når lorazepam og loxapin blev givet samtidig.

Der har været rapporteret markant sedation, overdrevent spytflåd og ataksi, når lorazepam og clozapin blev givet samtidig.

Samtidig administration af lorazepam med natriumvalproat kan resultere i øgede plasmakoncentrationer og reduceret clearance af lorazepam. Lorazepamdosis bør reduceres til ca. 50 %, når det administreres sammen med natriumvalproat.

Samtidig administration af lorazepam og probenecid kan føre til en hurtigere indtræden eller forlænget effekt af lorazepam på grund af den øgede halveringstid og reducerede totalclearance. Lorazepamdosis bør reduceres med ca. 50 %, når det administreres sammen med probenecid.

Administration af theophyllin eller aminophyllin kan reducere benzodiazepiners sedative virkning, herunder lorazepam.

*Muskelafslappende midler*

Samtidig indtagelse af muskelafslappende midler kan føre til, at den samlede muskelafslappende effekt øges, hvorfor der skal udvises forsigtighed, navnlig hos ældre (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Kvinder i den fødedygtige alder:*

Kvinder i den fødedygtige alder skal rådes til at bruge effektiv prævention under behandlingen med lorazepam. Hvis lægemidlet ordineres til en kvinde i den fødedygtige alder, skal hun have at vide, at hun skal kontakte sin læge med henblik på at stoppe lægemidlet, hvis hun agter at blive eller har mistanke om at være gravid.

*Graviditet:*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af lorazepam under graviditet. Benzodiazepiner må ikke bruges under graviditet, navnlig ikke i første og sidste trimester, medmindre det er strengt nødvendigt. Benzodiazepiner kan forårsage fosterskade ved administration til gravide kvinder.

Begrænsede data hos mennesker tyder på, at lorazepam er forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser, navnlig når det bruges i graviditetens første trimester. Hos mennesker indikerer blodprøver fra navlestrengen overførsel af benzodiazepiner og deres glukuronidmetabolitter via moderkagen.

Hvis produktet af tungtvejende medicinske årsager administreres i den sene fase af graviditeten, eller under fødslen i høje doser, kan der forventes en effekt på det nyfødte barn som følge af stoffets farmakologiske virkning. Dette omfatter symptomer som hypoaktivitet, hypotoni, hypotermi, respirationsdepression, apnø, sutteproblemer og nedsat metabolisk respons på kulde (Floppy Infant Syndrome).

Der er rapporteret abstinenser i barselstiden hos spædbørn af mødre, der har indtaget benzodiazepiner i flere uger eller længere tid inden fødslen.

Dyreforsøg har ikke vist evidens på teratogene egenskaber eller nedsat reproduktionsfunktion af lorazepam (se pkt. 5.3).

*Amning:*

Der er evidens for, at lorazepam udskilles, om end i farmakologisk insignifikante mængder, i modermælk.

Lorazepam bør derfor ikke gives til ammende mødre, medmindre den forventede fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for barnet. Der er forekommet sedation og manglende sutteevne hos nyfødte af ammende mødre, der tager benzodiazepiner. Spædbørn af ammende mødre bør observeres for farmakologiske virkninger (herunder sedation og irritabilitet).

*Fertilitet:*

Der foreligger ingen data om den mulige virkning på den mandlige og kvindelige fertilitet.

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

Mærkning.

Lorazepam påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette gør sig navnlig gældende sammen med alkohol.

Sedation, amnesi, nedsat koncentration og nedsat muskelfunktion kan påvirke evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i negativ grad. I tilfælde af utilstrækkelig søvn øges sandsynligheden for nedsat opmærksomhed (se pkt. 4.5). Patienter bør advares mod at betjene farlige maskiner eller føre motorkøretøj, hvis disse virkninger forekommer.

**4.8 Bivirkninger**

Der kan især forventes bivirkninger i starten af behandlingen, hvis dosis er for høj og hos de patientgrupper, der er nævnt i pkt. 4.3 og 4.4. De kan forsvinde spontant under den videre behandling og/eller ved en reduktion af dosis.

| *Systemorganklasse* | *Meget almindelig*  *≥1/10* | *Almindelig*  *≥1/100 til <1/10* | *Ikke almindelig*  *≥1/1 000 til <1/100* | *Sjælden*  *≥10 000 til <1/1 000* | *Meget sjælden*  *<1/10 000* | *Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)* |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Blod og lymfesystem* |  |  |  |  | Leukopeni | Trombocytopeni, agranulocytose, pancytopeni |
| *Immunsystemet* |  |  |  |  |  | Overfølsomheds-reaktioner, anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner |
| *Det endokrine system* |  |  |  |  |  | SIADH |
| *Metabolisme og ernæring* |  |  |  |  |  | Hyponatriæmi |
| *Psykiske forstyrrelser ±* |  | Forvirring, depression, afmaskering af depression | Ændring i libido, mindre orgasme |  |  | Bortfald af hæmninger, eufori, idédannelse om selvmord/selvmordsforsøg, paradoksale reaktioner, herunder angst, ophidselse, vrangforestillinger, ekscitation, aggressiv adfærd (fjendtlighed, aggression, raseri), søvnforstyrrelser/søvnløshed, seksuel ophidselse, hallucinationer, psykoser |
| *Nervesystemet ±* | Sedation, træthed, døsighed | Ataksi, svimmelhed |  | Nedsat opmærksomhed |  | Længere reaktionstid, ekstrapyramidale symptomer, rysten, dysartri/uklar tale, hovedpine, kramper/anfald, amnesi, koma, nedsat opmærksomhed/koncentration, problemer med balancen |
| *Øjne* |  |  |  |  |  | Synsforstyrrelser (herunder dobbeltsyn og sløret syn) |
| *Øre og labyrint* |  |  |  |  |  | Svimmelhed |
| *Vaskulære sygdomme* |  |  |  |  |  | Hypotension, mindre fald i blodtryk |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |  |  |  |  | Respirationsdepressionβ, apnø, forværret søvnapnø, forværret obstruktiv lungesygdom |
| *Mave-tarm-kanalen* |  |  | Kvalme | Ændringer i spytflåd |  | Forstoppelse |
| *Lever og galdeveje* |  |  |  |  |  | Gulsot |
| *Hud og subkutane væv* |  |  |  | Udslæt |  | Angioødem, allergiske hudreaktioner, alopeci |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  | Muskelsvaghed |  |  |  |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |  | Impotens |  |  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |  | Træthed |  |  |  | Hypotermi |
| *Undersøgelser* |  |  |  |  |  | Stigning i bilirubin, stigning i levertransaminase, stigning i alkalisk fosfatase |

± Benzodiazepineffekten på CNS er dosisafhængig, med mere alvorlig CNS-depression ved høje doser.

β Omfanget af respirationsdepression med benzodiazepiner er dosisafhængig med mere alvorlig depression ved høje doser.

Afhængighed/misbrug

Selv efter en behandlingsperiode på få dage med daglig indtagelse af lorazepam kan der forekomme abstinenser (f.eks. søvnproblemer, flere drømme) efter ophør af behandlingen, navnlig når det sker pludseligt. Angst, anspændthed samt ophidselse og indre rastløshed kan komme igen i overdreven form (reboundeffekt). Andre rapporterede symptomer efter ophør af benzodiazepiner omfatter hovedpine, depression, forvirring, irritabilitet, sveden, dysfori, svimmelhed, realitetstab, adfærdsproblemer, hyperakusis, følelsesløshed og snurren i lemmerne, overfølsomhed over for lys og berøring, nedsat opfattelsesevne, ufrivillige bevægelser, kvalme, opkastning, diarré, appetitløshed, hallucinationer/delirium, kramper/anfald, rysten, mavekramper, myalgi, ophidset tilstand, hjertebanken, takykardi, panikanfald, svimmelhed, hyperaktive reflekser, kortvarigt hukommelsestab og forhøjet kropstemperatur. Med vedvarende brug af lorazepam til patienter med epilepsi eller patienter, der tager andre lægemidler, som reducerer anfaldstærsklen (f.eks. antidepressiva) kan pludseligt ophør udløse hyppigere anfald. Risikoen for abstinenser øges med varigheden af brug og dosis. Disse fænomener kan sædvanligvis undgås ved gradvist at reducere dosis.

Der er indikationer på udvikling af tolerance for så vidt angår benzodiazepiners beroligende virkning.

Lorazepam har misbrugspotentiale. Patienter med et tidligere lægemiddel- og/eller alkoholmisbrug har særlig risiko.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

*Symptomer:*

Ved håndtering af en overdosis af lægemidler skal der tages højde for, at der kan være indtaget flere stoffer. Erfaringer efter markedsføring har vist, at en overdosis med lorazepam hovedsageligt er sket i kombination med alkohol og/eller andre lægemidler.

Overdosering af benzodiazepiner viser sig sædvanligvis ved grader af CNS-depression, der spænder fra døsighed til koma. I milde tilfælde omfatter symptomer døsighed, mental forvirring og letargi. I mere alvorlige tilfælde, og navnlig når der indtages alkohol eller andre CNS-beroligende lægemidler, kan symptomerne omfatte dysartri, ataksi, paradoksale reaktioner, CNS-depression, hypotension, hypotoni, respirationsdepression og kardiovaskulær depression, koma og meget sjældent dødsfald.

*Behandling:*

Absorptionen kan begrænses ved administration af aktivt kul. Hypotension, om end usandsynlig, kan kontrolleres med noradrenalin. Lorazepam er dårligt dialyserbart. Lorazepamglukuronid, den inaktive metabolit, kan være særdeles dialyserbart.

Det anbefales at yde supportive omsorg, monitorering af vitale funktioner og omhyggelig observation af patienten.

Benzodiazepinantagonisten, flumazenil, kan være nyttig til indlagte patienter som adjunkt til, ikke som erstatning for, korrekt håndtering af en overdosis af benzodiazepiner. Læs produktinformationen for Flumazenil før brug. Lægen bør være opmærksom på risikoen for anfald i forbindelse med behandlingen med flumazenil, navnlig hos langtidsbrugere af benzodiazepiner og ved overdosering af cykliske antidepressiva og hos epilepsipatienter.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Benzodiazepinderivater, anxiolytika, ATC-kode: N05BA06.

Lorazepam er et benzodiazepin med kort til mellemlang virkningstid med anxiolytiske, beroligende, hypnotiske og muskelafslappende egenskaber.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Efter oral administration absorberes lorazepam hurtigt og næsten fuldstændigt, og det maksimale serumniveau forekommer efter 2 timer (varierer: 0,5-3 t), oral biotilgængelighed 90–93 %.

*Fordeling*

Lorazepam er ca. 85–91 % proteinbundet, hvor den frie fraktion er signifikant højere hos ældre patienter. Det trænger ind i cerebrospinalvæsken med koncentrationer på ca. 5–28 % tilsvarende plasmaniveauer. Det krydser placentabarrieren, og plasmaniveauet hos nyfødte nærmer sig serumniveauet hos moderen. Fordelingshalveringstiden er 20–25 minutter (varierer: 10,3–42,7), og fordelingsvolumen er 1,3 l/kg.

Steady state plasmakoncentrationer opnås inden for tre dage.

*Metabolisme*

Lorazepam metaboliseres i høj grad i leveren, ca. 75 %, og gennemgår enterohepatisk recirkulation, kronisk dosering har ingen effekt på den hepatiske hydroxylering. Hovedmetabolitten, inaktiv, er 3–*O*–fenolglukuronid ved en dosis på 75 %, med mindre mængder på 6–kloro–4–*O*–klorofenyl–2, 1–quinazolinon, og det hydroxylerede derivat af lorazepam, hvor alle er inaktive.

*Udskillelse*

Den primære udskillelsesvej er via nyrerne, 88 %, med lavere mængder udskilt i fæces, 7 %. Total kropsclearance er 1,1 ml/minut/kg.

Eliminationshalveringstiden for lorazepam er 12 timer, og der er minimal risiko for kraftig akkumulering. Eliminationshalveringstiden for den inaktive glukuronidmetabolit er 12–18 timer.

Der er ingen ændring i de farmakokinetiske parametre hos ældre.

Ved svær nedsat leverfunktion fordobles lorazepams eliminationshalveringstid.

Nedsat nyrefunktion resulterer i et fald i udskillelseshastigheden for glukuronidmetabolitten uden en stigning i lorazepams halveringstid.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Enkeltdosistoksicitet/akut toksicitet

Studier af akut peroral lorazepamtoksicitet hos dyr har ikke vist specifik sensitivitet (se pkt. 4.9 vedrørende akut toksicitet hos mennesker).

Subkronisk og kronisk toksicitet

Peroral lorazepam blev undersøgt hos rotter (80 uger) og hunde (12 måneder) i studier af kronisk toksicitet. Histopatologiske, oftalmologiske og hæmatologiske undersøgelser samt organfunktionstest viste ingen eller kun ganske lidt signifikante ændringer uden biologisk relevans, selv ved høje doser.

Hos rotter, der blev behandlet med lorazepam i mere end et år med en dosis på 6 mg/kg/dag, forekom der udspiling af spiserøret.

Mutagent og kræftfremkaldende potentiale

Lorazepam har ikke været genstand for omfattende studier om mutagene virkninger, men test på lorazepam har hidtil været negative. Studier med rotter og mus har ikke indikeret tydeligt kræftfremkaldende potentiale efter oral brug af lorazepam.

Reproduktionstoksicitet

Effekten af lorazepam på udvikling og reproduktion af embryo og foster blev undersøgt hos kaniner, rotter og mus. Disse forsøg har ikke vist evidens på teratogene egenskaber eller nedsat reproduktionsfunktion af lorazepam.

Forsøg har vist adfærdsforstyrrelser hos afkommet af maternelle dyr med langvarig eksponering for benzodiazepiner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Povidon (E1201)

Crospovidon (E1202)

Majsstivelse

Cellulose, mikrokrystallin (E460)

Natriumstivelsesglykolat

Polacrilinkalium

Magnesiumstearat (E572)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

0,5 mg: 30 måneder

1 mg og 2,5 mg: 27 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25°C. Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger af OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Pakninger indeholder: Der findes pakninger med 20, 30, 50, 60 og 100 tabletter i blister eller 30x1 og 100x1 tabletter i perforerede dosisenhedsblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Healthcare Ltd.

62 Archlight Building

Triq l-Gharbiel

Is-Swieqi, SWQ 3251

Malta

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,5 mg: 68150

1 mg: 68151

2,5 mg: 68152

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. maj 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. oktober 2023