

11. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lorazepam ”Orion”, tabletter**

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

 28457

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Lorazepam ”Orion”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 1 mg lorazepam.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

 Hver tablet indeholder 63,75 mg lactosemonohydrat.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter.

 Hvide til råhvide, runde, flade, ikke filmovertrukne tabletter med skrå kanter, præget med "1" på den ene side og en dyb delekærv på den anden side. Tabletten kan deles i lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Indiceret til voksne til kortvarig behandling af angstlidelser eller til kortvarig lindring af angstsymptomer og angst i forbindelse med depressionssymptomer.

 Lorazepam ”Orion” er kun indiceret, når behandling uden lægemidler har været uden virkning og lidelsen er alvorlig, invaliderende eller forårsager udtalt angst hos patienten. Angst eller anspændthed, som skyldes stress i hverdagen, kræver sædvanligvis ikke anvendelse af anxiolytika.

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

 Dosering og behandlingsvarighed skal fastlægges individuelt. Den laveste effektive dosis skal ordineres i kortest mulig tid og øges efter behov. Langtidsbehandling frarådes. Generelt bør varigheden af behandlingen normalt ikke overskride 2-4 uger, inklusive den gradvise nedtrapning af medicinen. Behandlingens varighed må ikke forlænges, inden behovet for fortsat behandling er blevet evalueret, og må ikke overstige maksimalt to til tre måneder.

 Permanent anvendelse frarådes, da kendskabet til sikkerhed og virkning på lang sigt er lille, og lorazepam kan være afhængighedsskabende (se pkt. 4.4).

 Behandlingen skal ophøre gradvist, da risikoen for abstinenssymptomer og reboundfænomener øges efter pludselig seponering af lægemidlet.

 Den gennemsnitlige daglige dosis til behandling af angst er 2 til 3 mg fordelt på flere doser. Daglig dosis kan dog varieres mellem 1 og 7,5 mg. Den højeste dosis skal tages før sengetid.

 Ved søvnløshed på grund af angst eller forbigående situationsbetinget stress, kan der gives en enkelt daglig dosis på 1 til 2 mg, sædvanligvis ved sengetid.

 *Pædiatrisk population*

 Lorazepams sikkerhed og virkning hos børn er endnu ikke klarlagt.

 *Ældre*

 Hos ældre og svækkede patienter er den anbefalede startdosis 1 mg dagligt fordelt på to separate doser; doseringen skal justeres i forhold til patientens behov og tolerans. Generelt skal dosis nedsættes eller dosisintervallet skal udvides hos ældre og svækkede patienter samt hos patienter med nedsat nyre eller leverfunktion eller kronisk respirations­insufficiens. Disse patienter skal monitoreres hyppigt, og doseringen skal justeres nøje i forhold til patientens respons. Hos ældre og svækkede patienter skal den normale/sædvanlige dosis nedsættes med 50 %, og doseringen skal justeres i forhold til patientens behov og tolerans (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Administration

 Tabletterne skal tages med noget væske, uafhængig af måltider. Administration efter et måltid kan medføre forsinket absorption af substansen.

**4.3 Kontraindikationer**

 Lorazepam ”Orion” er kontraindiceret til patienter med:

* overfølsomhed over for det aktive stof, andre benzodiazepiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* søvnapnøsyndrom
* svær respirationsinsufficiens
* myasthenia gravis
* svær leverinsufficiens.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Lorazepam ”Orion” er ikke beregnet til primær behandling af psykotiske sygdomme eller depressionslidelser og må ikke anvendes som monoterapi ved behandling af patienter med depression. Benzodiazepiner kan have en virkning, som fjerner hæmninger, og kan udløse selvmordstendens eller forværre depression hos patienter med depression. Derfor må lorazepam kun ordineres i små mængder til disse patienter.

 Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion skal monitoreres hyppigt, og hos disse patienter skal doseringen justeres nøje efter patientens respons. En lavere dosis kan være tilstrækkelig hos disse patienter. De samme forsigtighedsregler skal følges ved behandling af ældre og svækkede patienter samt hos patienter med kronisk respirationsinsufficiens.

 Som med andre CNS-hæmmere, kan benzodiazepiner fremskynde encefalopati hos patienter med svær leverinsufficiens.

 Nogle patienter har udviklet trombocytopeni, agranulocytose eller pancytopeni under behandling med benzodiazepiner, og forhøjede leverenzymtal er set hos nogle patienter. Blodtal og leverfunktion skal monitoreres jævnligt, hvis der er klinisk behov for gentagne behandlingsforløb.

 Alvorlige anafylaktiske reaktioner er rapporteret under behandling med benzodiazepiner. Tilfælde af angioødem, der involverer tungen, epiglottis eller larynx er rapporteret efter den første eller de følgende benzodiazepindoser. Nogle patienter har også oplevet kortåndethed, kvælningsfornemmelse eller kvalme og opkastning. I nogle tilfælde har patienter haft behov for akutbehandling og medicin. Hvis angiodøem involverer tungen, epiglottis eller larynx, kan det medføre luftvejsforsnævring og muligvis døden. Benzodiazepiner må ikke gives til patienter, hvor angioødem tidligere er blevet associeret med behandling med benzodiazepiner.

 Selvom der i sjældne tilfælde er forekommet hypotension, skal benzodiazepiner administreres med forsigtighed til patienter, hvor et blodtryksfald kan forårsage kardiovaskulære eller cerebrovaskulære komplikationer. Dette er især vigtigt hos ældre patienter.

 Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med akut snævervinklet glaukom.

 Angst kan være et symptom på mange andre lidelser. Det bør overvejes, om patientens problem kan skyldes underliggende fysisk eller psykisk sygdom, hvortil der findes en mere specifik behandling.

 Brug af benzodiazepiner kan afsløre en præeksisterende depression.

Ældre Patienter

Lorazepam bør anvendes med forsigtighed hos ældre pga. risikoen for sedation og/eller muskuloskeletal svaghed, som kan øge risikoen for fald, med alvorlige konsekvenser for denne population. Ældre patienter bør gives en reduceret dosis (se pkt. 4.2 Dosering).

Behandlingsvarighed

Behov for en fortsat behandling med Lorazepam ”Orion” bør vurderes, hvis behandlingsvarigheden overstiger 4 uger og regelmæssigt derefter. Behandlingsvarigheden bør ikke overstige maksimalt 2 til 3 måneder.

Tolerans

Det er påvist, at der udvikles tolerans over for den sedative effekt af benzodiazepiner.

Afhængighed

Brug af benzodiazepiner kan føre til fysisk og psykisk afhængighed. Medicinsk behandling af angst bør altid være adjuverende. Behandling skal, så vidt det er muligt, initieres, følges og afsluttes af den samme behandlende læge.

Risikoen for afhængighed øges med højere doser og længerevarende behandling og er særligt høj hos patienter med tidligere alkohol- eller medicinmisbrug eller med signifikante personlighedsforstyrrelser. Derfor må lægemidlet ikke ordineres til personer, der er afhængige af medicin eller alkohol.

Abstinenssymptomer

Hvis patienten udvikler fysisk afhængighed, vil et pludseligt ophør med behandling medføre abstinenssymptomer. Symptomer i forbindelse med seponering af benzodiazepiner omfatter hovedpine, muskelsmerter, angst, anspændthed, depression, søvnløshed, rastløshed, konfusion, irritabilitet, svedtendens og abstinenssyndrom (rebound), dvs. hvor de symptomer, der førte til behandling med benzodiazepiner, vender tilbage i forstærket form. Det kan være vanskeligt at skelne disse symptomer fra de oprindelige symptomer, som var årsag til ordineringen af lægemidlet.

Følgende symptomer kan i svære tilfælde forekomme: Derealisation, depersonalisation, lydoverfølsomhed, tinnitus, prikken og følelsesløshed i ekstremiteterne, overfølsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt, ufrivillige bevægelser, opkastning, hallucinationer og kramper. Krampeanfald kan være mere almindelige hos patienter med tidligere krampetilfælde, eller som bruger lægemidler, der sænker krampetærsklen så som antidepressiva.

Abstinenssymptomer, især når disse er svære, er mere almindelige hos patienter, som har modtaget høje doser i længere tid. Abstinenssymptomer er dog også rapporteret efter seponering af benzodiazepiner indgivet i terapeutiske doser, især når seponeringen er foregået pludseligt. Eftersom risikoen for abstinenssymptomer/-syndrom (rebound) er større efter pludseligt ophør af behandlingen, skal lægemidlet altid seponeres gradvist.

Medicinmisbrug

Medicinmisbrug er en kendt risiko til benzodiazepiner, og patienter bør monitoreres i overensstemmelser hermed, når de får lorazepam. Benzodiazepiner kan være genstand for videresalg. Der har været indberetninger om overdoseringsrelaterede dødsfald, når benzodiazepiner misbruges med andre CNS-deprimerende midler, herunder opioider, andre benzodiazepiner, alkohol og/eller ulovlige stoffer. Disse risici bør tages i betragtning ved ordination eller udlevering af lorazepam. For at reducere disse risici skal den laveste effektive dosis anvendes, og patienter skal rådgives om den rette opbevaring og bortskaffelse af ubrugt lægemiddel for at forhindre videresalg. (f.eks. igennem venner og familie).

Amnesi

Forbigående anterograd amnesi og nedsat hukommelse er rapporteret i forbindelse med brug af benzodiazepiner. Risikoen for anterograd amnesi skal overvejes, hvis det tages i dagtimerne eller hvis det er sandsynligt, at lægemidlets virkningsvarighed er længere end det tidsrum, som patienten har til hensigt at sove. Patienten skal sørge for, at han/hun kan sove længe nok uden afbrydelser, således at lægemidlets virkning ophører (dvs. 7 til 8 timer).

Psykiske og paradoksreaktioner

Paradoksreaktioner er rapporteret af og til ved brug af benzodiazepiner. Disse reaktioner omfatter for eksempel rastløshed, agitation, irritabilitet, aggression, vrangforestillinger, vrede, mareridt, hallucinationer, psykoser og upassende adfærd. Sådanne reaktioner er muligvis mere sandsynlige hos børn og ældre. Hvis de forekommer, skal lægemidlet seponeres.

Risiko ved samtidig brug af opioider

Samtidig brug af Lorazepam ”Orion” og opioider kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør sederende lægemidler såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler såsom Lorazepam ”Orion” kun ordineres samtidig med opioider, til patienter for hvem alternative behandlingsmetoder ikke er mulige. Hvis det besluttes at ordinere Lorazepam ”Orion” sammen med opioider bør den lavest effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt (se også de generelles dosisanbefalinger i pkt. 4.2)

Patienterne bør følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne sammenhæng anbefales det kraftigt at gøre patienter og deres omsorgspersoner (hvor relevant) opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Alkohol

Alkoholforbrug bør undgås under behandling med lorazepam (se pkt. 4.5).

Lorazepam ”Orion” indeholder lactose.

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

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

 Opioider

Samtidig brug med sederende lægemidler, som f.eks. benzodiazepiner eller relaterede lægemidler såsom Lorazepam ”Orion”, øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død, pga. den additive CNS- hæmmende effekt. Dosis og behandlingsvarighed, ved samtidig brug, bør begrænses (se pkt. 4.4).

Opioide analgetika i kombination med benzodiazepiner kan tillige resultere i en forstærkelse af eufori og kan føre til en stigning i den psykiske afhængighed.

Samtidig anvendelse af lorazepam og andre CNS-hæmmere (f.eks. anxiolytika, antidepressiva, hypnotika/sedativa, barbiturater, antipsykotika, antikonvulsiva, anæstetika, betablokkere, sedative antihistaminer) og alkohol kan medføre en interaktiv forstærkning af den CNS-hæmmende virkning. Hvis det er muligt, skal samtidig anvendelse af disse lægemidler undgås og hvis det er nødvendigt skal der administreres en reduceret lorazepamdosis.

Antikonvulsiva

Farmakokinetiske studier for mulige interaktioner mellem benzodiazepiner og antikonvulsiva har produceret modstridende resultater. Både nedsættende og stigende lægemiddelkoncentrationer, ligesom ingen ændringer er blevet rapporteret.

Phenobarbital, som tages samtidigt kan medføre en additiv CNS-virkning. Der bør udvises særlig forsigtighed ved dosisjustering i initialfasen af behandlingen.

Bivirkninger kan være tydeligere med hydantoiner eller barbiturater.

Valproat kan hæmme glukuronideringen af lorazepam (forhøjede serumniveauer: øget risiko for døsighed). Lorazepamdosis skal nedsættes med cirka 50%, når det administreres med valproat.

Clozapin

Samtidig anvendelse af clozapin og lorazepam kan medføre udtalt sedation, usædvanlig meget spytafsondring og ataksi.

Andre lægemidler, som kan forstærke den sederende virkning

Cisaprid, lofexidin, nabilone, disulfiram og muskelrelaksantia – baclofen og tizanidin.

Forstærket sederende virkning er ligeledes mulig med alfablokkere eller moxonidin.

Sammensætninger der påvirker leverenzymer

Rifampicin kan øge lorazepams metabolisme.

Hypotensiv virkning

Antihypertensiva, vasodilatatorer og diuretika: forstærket hypotensiv virkning med ACE-hæmmere, alfablokkere, angiotensin-II-receptor antagonister, calciumkanalblokkere, adrenerge neuronblokkere, betablokkere, moxonidin, nitrater, hydralazin, minoxidil, natriumnitroprussid og diuretika.

Andre interaktioner

Samtidig brug af lorazepam og probenecid kan medføre en hurtigere indsættende eller forlænget virkning af lorazepam, som skyldes øget halveringstid og nedsat samlet clearance. Lorazepamdosen skal nedsættes med ca. 50 %, når lorazepam indgives samtidigt med probenecid.

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

Alkohol

Lorazepam bør ikke anvendes sammen med alkohol. Samtidig indtag af lorazepam og ethanol kan medføre en forstærket sedativ virkning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

 Baseret på erfaring hos mennesker antages det, at benzodiazepiner medfører kongenitale misdannelser, når de administreres under graviditet.

 Benzodiazepiner må ikke anvendes under graviditeten, især ikke i første og sidste trimester. Hvis lægemidlet ordineres til en kvinde i den fødedygtige alder, skal hun rådes til at kontakte lægen for at seponere lægemidlet, hvis hun planlægger eller har mistanke om graviditet. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv prævention under behandlingen.

 Benzodiazepiner kan medføre føtal skade ved anvendelse i graviditeten. Flere studier indicerer, at anvendelse af anxiolytika såsom chlordiazepoxid, diazepam og meprobamat associeres med en øget risiko for kongenitale misdannelser. Hos mennesker indikerer blodprøver fra navlesnoren, at benzodiazepiner og de deraf afledte glucuronide metabolitter overføres gennem placenta til føtus. Der er rapporter om abstinenssymptomer i den postnatale periode hos nyfødte børn af mødre, der har indtaget benzodiazepiner i flere uger eller længere forud for fødslen. Hos nyfødte af mødre, som fik benzodiazepiner i den sidste fase af graviditeten eller under fødselsveer og fødslen er der rapporteret hypoaktivitet, hypotoni, hypothermi, respirationsdepression, apnø, ammeproblemer og nedsat metabolisk respons over for kuldestress.

 Konjugationen af lorazepam synes at være langsommere, da glucuronid kan forekomme i urinen i mere end syv dage. Lorazepamglukuronideringen kan virke som en kompetitiv hæmmer af bilirubinkonjugationen og resultere i hyperbilirubinæmi hos det nyfødte barn.

Amning
Lorazepam udskilles i modermælken og der er påvist bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn af kvinder i behandling. Der skal træffes en afgørelse om amningen skal stoppes eller behandling med lorazepam seponeres ved at opveje barnets fordel ved amning og moderens fordel ved behandlingen.

Sedation og manglende sutteevne er forekommet hos nyfødte, der ammes af mødre, som tager benzodiazepiner. Spædbørn af ammende møde skal observeres for farmakologiske virkninger (herunder sedation og irritabilitet).

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

 Mærkning.

 Lorazepam påvirker i moderat til væsentlig grad reaktionsevnen på grund af dens sederende, søvnfremkaldende og muskelafslappende egenskaber. Bivirkninger som døsighed, træthed og svimmelhed kan forekomme. Dette skal overvejes når der kræves årvågenhed i opgaver som at føre motorkøretøjer og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 Bivirkninger er sædvanligvis almindelige i de indledende faser af behandlingen og mindskes eller forsvinder sædvanligvis ved fortsat brug af lægemidlet, eller når dosis nedsættes.

Forekomsten er defineret som følger: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Bloddyskrasi (trombocytopeni, agranulocytose, pancytopeni) |
| Immunsystemet | Meget sjælden  | Hypersensitivitetsreaktioner, anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner |
| Metabolisme og ernæring | Ikke almindelig | Ændringer i appetit |
| Meget sjælden  | SIADH-syndrom, hyponatriæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Konfusion, depression, demaskering af depression |
| Ikke almindelig | Ændringer i libido, nedsat orgasme, følelsesløshed,  |
| Meget sjælden  | Manglende hæmninger, eufori, selvmordstanker/selvmordsforsøg. Paradoksale reaktioner, herunder angst, agitation, ophidselse, fjendtlighed, aggressivitet, vrede, søvnforstyrrelser/søvnløshed, seksuel opstemthed, hallucinationer |
| Ikke kendt | Medicinmisbrug, medicinafhængighed (se pkt. 4.4)  |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Sedation, døsighed |
| Almindelig | Ataksi, svimmelhed |
| Ikke almindelig | Hovedpine, nedsat årvågenhed |
| Sjælden | Forbigående anterograd amnesi eller nedsat hukommelse |
| Meget sjælden  | Ekstrapyramidale symptomer, rystelser, vertigo, dysartri/utydelig tale, kramper/krampeanfald, koma, koncentrationsbesvær, balanceproblemer. |
| Øjne  | Ikke almindelig | Synsforstyrrelser (herunder diplopi og sløret syn) |
| Vaskulære sygdomme | Meget sjælden  | Hypotension, nedsat blodtryk |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget sjælden  | Respiratorisk depression, apnø, forværring af søvnapnø, forværring af obstruktiv lungesygdom  |
| Mave-tarm-kanalen | Ikke almindelig | Kvalme, symptomer i fordøjelseskanalen |
| Meget sjælden  | Obstipation |
| Lever og galdeveje | Sjælden | Forhøjet bilirubinniveau, gulsot, forhøjet levertransaminase, forhøjet alkalisk fosfatase  |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Hudreaktioner  |
| Meget sjælden  | Allergiske hudreaktioner, alopeci, angioødem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Almindelig | Muskelsvaghed  |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke almindelig | Impotens |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Træthed |
| Almindelig | Asteni |
| Meget sjælden  | Hypotermi |
| Ikke kendt | Abstinenssymptomer (se pkt. 4.4) |

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 via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

 Ved behandling af en overdosis af ethvert lægemiddel skal det tages i betragtning, at der kan være indtaget flere lægemidler.

Symptomer

Overdosering af benzodiazepiner kommer sædvanligvis til udtryk som forskellige grader af CNS-hæmning, lige fra somnolens til koma. Ved lette tilfælde af overdosering omfatter symptomerne somnolens, konfusion og letargi. Ved sværere tilfælde og især når patienten har taget andre CNS-hæmmere eller alkohol, kan overdosering resultere i ataksi, hypotension, muskelhypotoni, respiratorisk depression, ændring i bevidsthedsniveau fra døsighed til dyb koma og meget sjældent dødsfald.

Behandling

Hvis der kun er forløbet kort tid siden indtagelsen, skal der efter behov induceres mesis og/eller ventrikelskylning, efterfulgt af understøttende behandling, monitorering af vitale tegn og nøje observation af patienten. Hvis tømning af maveindholdet ikke hjælper, kan medicinsk kul muligvis være effektivt til at reducere optagelsen af lægemidlet. Hypotension, som dog ikke er sandsynligt, kan behandles med noradrenalin. Lorazepam udskilles dårligt i dialyse. Lorazepamglucuronid, som er en inaktiv metabolit, kan muligvis dialyseres.

Benzodiazepinantagonisten flumazenil kan være nyttig til indlagte patienter til behandling af overdosering med benzodiazepin. Læs produktinformationen for flumazenil inden brug.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Psycholeptica, benzodiazepin-derivater. ATC-kode: N 05 BA 06.

Lorazepam er et benzodiazepin med anxiolytiske, sedative, antikonvulsive, muskelafslappende og hypnotiske egenskaber.

Virkningsmekanisme

Benzodiazepiners virkningsmekanisme er ikke helt klarlagt, men de synes at have adskillige virkningsmekanismer. Benzodiazepiners virkningsmekanismer menes at være baseret på, at de bindes til specifikke receptorer i forskellige dele af CNS og derfor forstærker virkningen af synaptisk eller præsynaptisk hæmning via gamma-aminobutyrat, eller at de indvirker direkte på de mekanismer, der inducerer virkningspotentialet.

Farmakodynamisk virkning

Lorazepam er et kortidsvirkende benzodiazepin med generelle egenskaber i lighed med dem for diazepam. Det har anxiolytiske, sederende, antikonvulsive, muskelafslappende og hypnotiske egenskaber.

Klinisk virkning og sikkerhed

Lorazepam er et virksomt anxiolytikum med risiko for afhængighed, forkert brug og misbrug. Patienter med alvorlige angstforstyrrelser kan blive hjulpet med en kortvarig (maksimal 2-4 uger) lorazepam intervention. Forholdet risiko/fordele bliver mindre fordelagtig når behandlingen forlænges og negativ hvis det anvendes længere end 2-3 måneder.

Pædiatrisk population

Lorazepams sikkerhed og virkning hos børn er endnu ikke klarlagt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Oral lorazepam absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt. Maksimal plasmakoncentration opnås inden for ca. to timer efter indgivelsen.

Elimination

Eliminationshalveringstiden for ukonjugeret lorazepam i humant plasma er sædvanligvis ca. 12 til 16 timer. Ved kliniske betydende koncentrationer bindes ca. 90 % af lorazepam til plasmaproteiner. Lorazepamkoncentrationen i plasma er dosisafhængig.

Der er ikke set for stor ophobning af lægemidlet hos raske frivillige ved gentagne administrationer. Lorazepam metaboliseres primært ved konjugation med glukuronsyre, så der dannes inaktivt glucuronid. Lorazepam har ingen aktive metabolitter. 70 til 75 % af dosen udskilles i urinen som glucuronid. Lorazepam har ingen signifikant hydroxylation og virker ikke som substrat for N-dealkylering i CYP450-enzymsystemet.

Særlige populationer

Alder har ingen signifikant indvirkning på lorazepams kinetik. I et studie med ældre patienter blev der rapporteret et statistisk signifikant fald i den samlede clearance; men der sås ingen signifikant ændring i eliminationshalveringstiden.

Clearance af lorazepam blev ikke rapporteret at være ændret hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (hepatitis, alkoholinduceret cirrose).

I farmakokinetiske enkeltdosis studier hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (fra let til svær) var der ingen rapporter om signifikante ændringer i absorption, clearance eller udskillelse af lorazepam. Eliminationen af inaktivt glucuronid var markant langsommere. Da lorazepam blev indgivet subkronisk hos to patienter med kronisk nedsat nyrefunktion, sås der nedsat elimination af lorazepam og deraf følgende stigninger i eliminationshalveringstiden. Hæmodialyse havde ingen signifikant indvirkning på lorazepams farmakokinetik, men resulterer i elimination af signifikante mængder af inaktivt glucuronid fra plasma.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 I et 18-måneders studie af oral lorazepam blev der ikke fundet evidens for mulig karcinogenicitet hos rotter eller mus. Et studie, hvor lorazepams mutagenicitet blev undersøgt hos *drosophila melanogaster*, viste, at dette middel er mutagent inaktivt. I et studie med præimplantation i rotter, hvor en dosis på 20 mg/kg oral lorazepam blev indgivet, sås ingen nedsættelse af reproduktionsevnen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Lactosemonohydrat

 Mikrokrystallinsk cellulose

 Polacrilinkalium

 Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Aluminiumstrips overtrukket med PE-film.

 Pakningsstørrelser: 20, 25, 30, 50 og 100 tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Aluminium-aluminiumblisterpakning

Pakningstørrelser: 20, 30, 50 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

 Orion Pharma A/S

 Ørestads Boulevard 73

 2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 51080

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 20. november 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 11. september 2024