

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lorazepam Orion 1 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 1 mg lorazepam.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 60,6 mg laktos (i form av monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit till benvit, rund, platt med fasade kanter, oglaserad tablett med präglingen ”1” på ena sidan och en djup skåra på motsatt sida. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna för korttidsbehandling av ångeststörningar eller för kortvarig lindring av de symtom på ångest och oro som associeras med depressiva symtom.

Lorazepam Orion är endast indicerat då behandling utan läkemedel har visat sig ineffektiv och störningen är allvarlig, invalidiserande eller orsakar svår ångest hos patienten. Ångest eller spänningar som associeras med vardagsstress kräver vanligen inte användning av ångestdämpande medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Doseringen och behandlingens varaktighet bör bestämmas individuellt. Lägsta effektiva dos bör förskrivas för kortast möjliga period och ökas vid behov. Långtidsbehandling rekommenderas inte. Generellt ska behandlingstiden vanligtvis inte överskrida 2–4 veckor inklusive den gradvisa utsättningen av medicineringsmedlet. Behovet av fortsatt behandling ska utvärderas innan behandlingstiden förlängs och behandlingstiden bör inte överstiga 2–3 månader.

Långvarig kontinuerlig användning rekommenderas inte, eftersom den långsiktiga säkerheten och effekten är okänd samt att lorazepam kan vara beroendeframkallande (se avsnitt 4.4).

Behandlingen bör trappas ned gradvis, eftersom risken för utsättningssymtom och reboundfenomen ökar vid abrupt utsättning.

Genomsnittlig dygnsdos för behandling av ångest är 2–3 mg uppdelat på flera doser. Den dagliga dosen kan dock variera mellan 1 och 7,5 mg. Den högsta dosen ska tas innan sänggående.

Vid insomni på grund av ångest eller övergående situationsstress kan man ge en daglig engångsdos på 1–2 mg, vanligen vid sänggående.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten för lorazepam hos barn har ännu inte fastställts.

Äldre

För äldre och försvagade patienter är den rekommenderade startdosen 1 mg per dag uppdelat på två doser. Dosen bör justeras enligt patientens behov och tolerans. I allmänhet bör dosen reduceras eller dosintervallet förlängas för äldre och försvagade patienter liksom för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion eller kronisk andningsinsufficiens på grund av risken för utveckling av andningsdepression. Dessa patienter bör övervakas noggrant och doserna bör justeras försiktigt beroende på patientens individuella svar på behandlingen. För äldre och försvagade patienter bör den normala dosen reduceras med 50 % och doseringen justeras enligt patientens behov och tolerans (se avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet”).

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas med vätska, och kan tas med eller utan mat. Intag i samband med måltid kan försena absorption av läkemedlet.

4.3 Kontraindikationer

Lorazepam Orion är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, andra bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- sömnapné syndrom
- allvarlig andningsinsufficiens
- *myasthenia gravis*
- svår leverinsufficiens.

4.4 Varningar och försiktighet

Lorazepam Orion är inte avsett för primär behandling av psykotiska sjukdomar eller depressiva störningar och ska inte användas som monoterapi vid behandling av patienter med depression. Bensodiazepiner kan minska hämningar och kan utlösa självmordstankar hos patienter med depression eller förvärrad nedstämdhet hos deprimerade patienter. Minsta möjliga mängd bör därför förskrivas till dessa patienter.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion bör övervakas noggrant och doserna bör justeras försiktigt beroende på patientens individuella svar. En lägre dos kan vara tillräcklig för dessa patienter. Samma försiktighetsåtgärder bör vidtas för behandling av äldre och försvagade patienter samt patienter med kronisk andningsinsufficiens.

Liksom andra CNS depressiva medel kan bensodiazepiner framkalla encefalopati hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Vissa patienter har utvecklat trombocytopeni, agranulocytos eller pancytopeni under behandling med bensodiazepiner och förhöjda leverenzymvärden har observerats hos vissa patienter. Patienternas blodvärde och leverfunktion ska övervakas regelbundet om ett kliniskt behov av fler behandlingsomgångar är nödvändiga.

Allvarliga anafylaktiska reaktioner har rapporterats vid behandling av bensodiazepiner. Fall av angioödem omfattande tunga, struplock eller struphuvudet har rapporterats efter första eller den

efterföljande dosen av bensodiazepiner. Vissa patienter har även upplevt andnöd, kvävningsskänsla eller illamående och kräkning. I vissa fall har akutsjukvård och medicinering erfordrats. Om angioödemet omfattar tunga, struplock eller struphuvudet, kan det leda till stopp i andningsvägarna och eventuell död. Bensodiazepiner får därför inte ges till patienter som fått angioödem vid tidigare behandling med bensodiazepiner.

Även om hypotoni är sällsynt bör bensodiazepiner administreras med försiktighet till patienter för vilka blodtrycksfall skulle kunna leda till kardiovaskulära eller cerebrala komplikationer. Detta är viktigt särskilt hos äldre patienter.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med akut trångvinkelglaukom.

Ängest kan vara ett symptom på flera andra sjukdomar. Möjligheten bör övervägas att besvären kan vara relaterade till en underliggande fysisk eller psykisk sjukdom där det finns en specifik behandling.

Redan befintlig depression kan manifesteras under bensodiazepinbehandling.

Äldre patienter

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 "Dosering").

Äldre patienter ska varnas för den ökade risken för fallolyckor på grund av den muskelavslappande effekten av lorazepam.

Behandlingslängd

Behovet av att fortsätta med Lorazepam Orion bör utvärderas om behandlingstiden överskrider 4 veckor och därefter regelbundet. Behandlingstiden bör inte överskrida 2–3 månader.

Det kan vara bra att informera patienten när behandlingen inleds att den kommer att ske under en begränsad tid, samt utförligt förklara hur doseringen gradvis kommer att minskas. Det är dessutom viktigt att patienten är medveten om att reboundfenomen kan förekomma för att minimera oron över sådana symptom om de uppträder under tiden läkemedlet sätts ut.

Det finns indikationer på att utsättningssymtom kan uppstå inom doseringsintervallet för kortverkande bensodiazepiner och bensodiazepinliknande medel, framför allt vid höga doser.

Vid användning av långverkande bensodiazepiner ska patienterna informeras om att byte till kortverkande bensodiazepiner inte rekommenderas, eftersom detta kan ge utsättningssymtom.

Tolerans

Det finns belägg för att tolerans utvecklas mot de sedativa effekterna av bensodiazepiner.

Beroende

Användning av bensodiazepiner kan leda till ett fysiskt eller psykologiskt beroende. Farmakologisk behandling av ångest ska alltid vara adjuvant. Behandlingen ska när så är möjligt alltid initieras, övervakas och avslutas av samma behandlande läkare.

Risken för beroende ökar med högre doser och längre behandlingstid och är särskilt hög hos patienter som tidigare har missbrukat alkohol eller läkemedel eller som har signifikanta personlighetsstörningar. Därför ska detta läkemedel inte skrivas ut till personer som är beroende av läkemedel eller alkohol.

Utsättningssymtom

Om patienten utvecklar ett fysiskt beroende, kan ett hastigt avbrott av behandlingen orsaka utsättningssymtom. Symtom som associeras med utsättning av bensodiazepiner är bland andra huvudvärk, muskelvärk, ångest, spänning, depression, insomni, rastlöshet, förvirring, irritabilitet, svettning och utsättningssyndrom (rebound), dvs där de symptom som ledde till behandling med

bensodiazepiner återkommer i förstärkt form. Det kan vara svårt att urskilja dessa symtom från de ursprungliga symtom som var orsaken till förskrivningen av läkemedlet.

Följande symtom kan uppstå i svåra fall: överklighetskänslor, depersonifiering, hyperakusi, tinnitus, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk kontakt, ofrivilliga rörelser, kräkningar, hallucinationer och krampanfall. Krampanfall kan vara vanligare hos patienter som tidigare har haft sådana anfall eller som använder läkemedel som sänker tröskeln för krampanfall som till exempel antidepressiva.

Utsättningssymtom, särskilt svåra sådana, är vanligare hos patienter som har fått höga doser under en längre tid. Utsättningssymtom har dock även rapporterats efter utsättning av bensodiazepiner i terapeutiska doser, särskilt när utsättningen har skett abrupt. Eftersom risken för utsättningssymtom/reboundfenomen är högre efter abrupt utsättning av behandlingen, ska detta läkemedel alltid trappas ned gradvis.

Läkemedelsmissbruk

Läkemedelsmissbruk är en känd risk med bensodiazepiner, och patienter ska övervakas i enlighet med det när de får lorazepam. Bensodiazepiner kan vara föremål för olaglig handel. Det har förekommit rapporter om överdosrelaterade dödsfall när bensodiazepiner missbrukas tillsammans med andra CNS-depressiva medel, inklusive opioider, andra bensodiazepiner, alkohol och/eller illegala substanser. Dessa risker ska beaktas när lorazepam förskrivs och administreras. För att minska dessa risker ska lägsta effektiva dos användas, och patienterna ska informeras om korrekt förvaring och kassering av oanvända läkemedel för att förhindra olaglig handel (t.ex. genom vänner och släktingar).

Amnesi

Övergående anterograd amnesi och försämrad minnesfunktion har rapporterats i samband med användning av bensodiazepiner. Risken för anterograd amnesi bör övervägas om det är sannolikt att läkemedlets verkningstid är längre än den tid som patienten har för avsikt att sova. Patienten bör se till att kunna sova ostört tills läkemedlet slutar verka (till exempel 7–8 timmar).

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Paradoxala reaktioner har i vissa fall rapporterats i samband med användning av bensodiazepiner. Exempel på dessa reaktioner är rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, vredesutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser och olämpligt uppförande. Det kan vara mer sannolikt att sådana reaktioner uppträder hos barn och äldre. Inträffar detta ska läkemedlet sättas ut.

Risker med samtidig användning av opioider

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

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Alkohol

Alkoholkonsumtion ska undvikas vid behandling med lorazepam (se avsnitt 4.5).

Användning av bensodiazepiner, inklusive lorazepam, kan leda till potentiellt dödlig andningsdepression.

Hjälpämnen

Lorazepam Orion innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Lorazepam Orion med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med narkotiska analgetika och bensodiazepiner kan också resultera i förstärkning av eufori vilket kan leda till ökat psykiskt beroende.

Samtidig användning av lorazepam och andra centraldepressiva medel (anxiolytika, antidepressiva, sedativa/hypnotika, barbiturater, antipsykotika, antiepileptika, anestetika, betablockerare, sedativa antihistaminer) och alkohol kan interagera och förorsaka förstärkning av de CNS deprimerande effekterna. Samtidig användning av dessa läkemedel bör om möjligt undvikas och om nödvändigt bör dosen av lorazepam reduceras.

Antiepileptika

Farmakokinetiska studier av möjliga interaktioner mellan bensodiazepiner och antiepileptika har uppvisat motsägelsefulla resultat. Såväl ökning som sänkning och oförändrad nivå av läkemedelskoncentrationen har rapporterats.

Fenobarbital som intagits samtidigt kan leda till förstärkt CNS-effekt. Speciell omsorg bör iaktas med att justera dosen när behandling påbörjas.

Biverkningar kan bli mer uttalade med hydantoiner eller barbiturater.

Valproat kan hämma glukuroniseringen av lorazepam (ökad serumkoncentration: medför ökad risk för dåsighet). Lorazepamdosen bör reduceras med ca 50 % när den ges samtidigt med valproat.

Klozapin

Samtidig användning av klozapin och lorazepam kan ge uttalad intoxikation, sedation, ökad salivering och ataxi samt ökad risk för andnings- och/eller hjärtstillestånd.

Loxapin

Det har rapporterats att samtidig administrering resulterade i svår stupor, betydande minskning av andningsfrekvensen och hos en patient, hypotoni.

Övriga läkemedel som ökar den sedativa effekten

Cisaprid, lofexidin, nabilon, disulfiram och muskelrelaxerande läkemedel (som baklofen och tizanidin). Ökad sedativ effekt är också möjlig med alfa-blockerare eller moxonidin.

Substanser som påverkar leverenzym

Rifampicin kan öka metabolismen av bensodiazepiner.

Hypotensiv effekt

Antihypertensiva läkemedel, vasodilatorer och diuretika: Ökad hypotensiv effekt av ACE-hämmare, alfa-blockerare, angiotensin-II receptorantagonister, kalciumkanal-blockerare, adrenerga receptorblockerare, betablockerare, moxonidin, nitrater, hydralazin, minoxidil, natriumnitroprussid och diuretika.

Övriga interaktioner

Samtidig användning av lorazepam och probenecid kan leda till snabbare insättningseffekt eller förlängd effekt av lorazepam, vilket beror på ökad halveringstid och minskad totalclearance. Lorazepamdosen bör reduceras med cirka 50 % vid samtidig behandling med probenecid.

Användning av koffein, teofyllin eller aminofyllin kan reducera de sedativa effekterna av bensodiazepiner, däribland lorazepam.

Alkohol

Lorazepam ska inte tas samtidigt med alkohol. Samtidigt bruk av lorazepam och etanol resulterar i ökade sedativa effekter som försämrar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Baserat på erfarenhet från människa förmodas bensodiazepiner orsaka kongenitala missbildningar när de ges under graviditet.

Bensodiazepiner bör inte användas under graviditet, i synnerhet inte under första och sista trimestern. Om läkemedlet skrivs ut till fertila kvinnor, bör dessa rådats att kontakta sin läkare för att avbryta behandlingen om de försöker bli gravida eller misstänker att de kan vara gravida. Kvinnor i fertil ålder ska använda effektivt preventivmedel under behandlingen.

Bensodiazepiner kan förorsaka fosterskada om de används under graviditet. Flera studier indikerar att användning av anxiolytika som klordiazepoxid, diazepam, och meprobamat kan anses medföra en högre risk för fosterskador. Prover som tagits från navelsträngsblod hos nyfödda barn visar att bensodiazepiner och deras glukuronidmetaboliter passerar placenta och når fostret. Spädbarn vars mödrar har intagit bensodiazepiner under flera veckor eller under längre tid före förlossningen har rapporterats uppvisa utsättningssymtom under perioden efter födseln. Symtom såsom hypoaktivitet, hypotoni, hypotermi, andningsdepression, apné, matningssvårigheter och försämrad metaboliskt svar på kyla (s.k. "floppy infant syndrome") har förekommit hos nyfödda barn, vars mödrar fått bensodiazepiner under sen fas av graviditeten eller under förlossningen.

Konjugationen av lorazepam tycks vara långsammare hos nyfödda, eftersom glukuronid kan uppmätas i urinen i mer än sju dagar. Glukuronidering av lorazepam kan kompetitivt hämma konjugationen av bilirubin och leda till hyperbilirubinemi hos det nyfödda barnet.

Amning

Lorazepam utsöndras i bröstmjolk och påverkar ammade nyfödda/spädbarn till kvinnor som behandlats. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med lorazepam efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan. Sederig och oförmåga att suga har noterats hos nyfödda barn vars mödrar tar bensodiazepiner. Nyfödda ska observeras vad gäller farmakologiska effekter (inklusive sederig och irriterbarhet).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lorazepam har en måttlig till uttalad effekt på reaktionsförmågan genom de sedativa, sömngivande, och muskelrelaxerande egenskaperna. Biverkningar som dåsighet, sömnighet och yrsel kan också förekomma. Detta bör beaktas när vaksamhet och uppmärksamhet behövs som vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar förekommer oftast i början av behandlingen och förbättras oftast eller försvinner helt om behandlingen fortsätter eller när dosen reduceras.

Frekvensen anges enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Bloddyskrasier (trombocytopeni, agranulocytos, pancytopeni)
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Förändrad aptit
	Mycket sällsynta	SIADH-syndrom, hyponatremi
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Förvirring, depression, manifestation av latent depression
	Mindre vanliga	Förändring av libido, minskad förmåga att uppnå orgasm, avtrubbade känslor
	Mycket sällsynta	Brist på hämningar, eufori, självmordstankar/självmordsförsök. Paradoxala reaktioner inklusive ångest, agitation, upphetsning, fientlighet, aggression, vredesutbrott, sömnstörningar/insomnia, sexuell upphetsning, hallucinationer.
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsmissbruk, läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Sedering, sömnighet
	Vanliga	Ataxi, yrsel
	Mindre vanliga	Huvudvärk, nedsatt vakenhet
	Sällsynta	Övergående anterograd amnesi eller försämrad minnesfunktion
	Mycket sällsynta	Extrapyramidala symtom, tremor, svindel, dysartri/sluddrigt tal, konvulsioner/ krampanfall, koma, nedsatt koncentrationsförmåga, balansrubbnings
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar (inklusive diplopi och dimsyn)
Blodkärl	Mycket sällsynta	Hypotension, sänkt blodtryck
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Andningsdepression, apné, försämring av sömnapné, försämring av obstruktiv lungsjukdom
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående, symtom från matsmältningskanalen
	Mycket sällsynta	Förstoppning
Lever och gallvägar	Sällsynta	Förhöjda nivåer av bilirubin, ikterus, förhöjda nivåer av levertransaminas, förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudreaktioner
	Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner i huden, alopeci, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelsvaghet
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet
	Vanliga	Asteni
	Mycket sällsynta	Hypotermi

	Ingen känd frekvens	Utsättningssyndrom (se avsnitt 4.4)
--	---------------------------	-------------------------------------

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 till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Vid behandling av överdosering, oavsett vilket läkemedel det gäller, bör man alltid ha i åtanke att patienten kan ha tagit flera läkemedel.

Symtom:

Överdosering av bensodiazepiner manifesteras vanligen genom olika grader av centralnervös depression, från dåsighet till koma. Vid lindriga fall av överdosering är symtomen bland andra dåsighet, förvirring och letargi. I svårare fall och i synnerhet när patienten har tagit andra centraldepressiva medel eller alkohol, kan överdosering leda till dysartri, ataxi, paradoxala reaktioner, CNS-depression, hypotension, muskelhypotoni, andningsdepression, kardiovaskulär depression, förändring av medvetandet varierande från somnolens till djup koma och i mycket sällsynta fall, död.

Behandling:

Om läkemedlet intogs nyligen, är den rekommenderade behandlingen kräkningsprovokation och/eller ventrikelsköljning vid behov, följt av understödjande behandling, övervakning av vitaltecken och noggrann övervakning av patienten. Om det inte hjälper att tömma maginnehållet, kan medicinskt kol bidra till att reducera absorptionen av läkemedlet. Hypotoni inträffar sällan men kan kontrolleras med noradrenalin. Lorazepam är föga dialyserbart. Lorazepam-glukuronid, som är en inaktiv metabolit, kan vara dialyserbar.

Flumazenil är en bensodiazepinantagonist som kan vara användbar för behandling av överdosering av bensodiazepin hos inlagda patienter. Läkaren ska vara uppmärksam på risken för krampanfall vid behandling med flumazenil, särskilt hos patienter som behandlats med bensodiazepin under lång tid samt vid överdosering av tricykliska antidepressiva läkemedel. Läs produktinformationen om flumazenil före användning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoleptika, bensodiazepinderivat, ATC-kod: N05BA06

Lorazepam Orion är en bensodiazepin med anxiolytiska, sedativa, antikonvulsiva, muskelrelaxerande och hypnotiska egenskaper.

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen hos bensodiazepiner är ännu inte helt klarlagd. De tycks dock ha flera olika verkningsmekanismer. Verkningsmekanismen hos bensodiazepiner antas vara att de binder till specifika receptorer i olika delar av det centrala nervsystemet och därför förstärker effekterna av synaptisk eller presynaptisk hämning medierad av gamma-aminosmörtsyra eller verkar direkt på de mekanismer som framkallar aktionspotentialen.

Farmakodynamisk effekt

Lorazepam är en kortverkande bensodiazepin med allmänna egenskaper likvärdiga med diazepam. Lorazepam har ångestlindrande, sedativa, antikovulsiv, muskel relaxerande och hypnotiska egenskaper.

Klinisk effekt och säkerhet

Lorazepam är ett effektivt anxiolytikum med potential för beroende, felanvändning och missbruk. Patienter med svår ångest kan hjälpas med kortvarig behandling (max 2–4 veckor) med lorazepam. Balansen mellan fördelar och nackdelar med behandlingen blir mindre gynnsam när behandlingen blir långvarig, och negativ om läkemedlet används under mer än 2–3 månader.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos barn har ännu inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lorazepam som tas oralt absorberas snabbt och nästan fullständigt. De högsta plasma-koncentrationerna uppnås inom cirka två timmar efter administreringen.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering av okonjugerat lorazepam i plasma är vanligen omkring 12–16 timmar. Vid kliniskt signifikanta koncentrationer är lorazepam till cirka 90 % bundet till plasmaproteiner. Lorazepam-koncentrationen i plasma är proportionell mot tillförd dos.

Ingen ökad ackumulation av läkemedlet har observerats hos friska personer som fick upprepade doser. Lorazepam metaboliseras huvudsakligen genom konjugation med glukuronsyra och omvandlas till inaktivt glukuronid. Lorazepam har inga aktiva metaboliter och 70–75 % av dosen utsöndras i urinen i form av glukuronid. Lorazepam har ingen signifikant hydroxylering och är inget substrat för N-dealkyleringsenzymerna i cytokrom P450-systemet.

Speciella populationer

Åldern har ingen signifikant inverkan på farmakokinetiken hos lorazepam. I en studie med äldre patienter rapporterades en statistiskt signifikant minskning av total clearance, dock observerades ingen märkbar förändring i halveringstiden för eliminering.

Clearance av lorazepam rapporterades inte vara förändrad hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (hepatit, alkoholinducerad cirros).

I farmakokinetiska endosstudier på patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion (från lindrigt till svårt nedsatt) har inga märkbara förändringar i absorption, clearance eller utsöndring av lorazepam rapporterats. Elimineringen av inaktivt glukuronid gick märkbart långsammare. Vid subkronisk administrering till två patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion observerades reducerad eliminering av lorazepam och associerade öknings av halveringstiden för eliminering. Hemodialys har ingen signifikant inverkan på farmakokinetiken hos lorazepam men leder till att betydande mängder inaktivt glukuronid elimineras från plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

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

Subkronisk och kronisk toxicitet

Peroral lorazepam undersöktes på råttor (80 veckor) och hundar (12 veckor) i studier på kronisk toxicitet. Histopatologiska, oftalmologiska och hematologiska undersökningar såväl som tester av

organens funktion visade praktiskt taget inga eller mycket små förändringar utan biologisk relevans, vid höga doser.

Mutagen och karcinogen potential

Lorazepam har inte genomgått omfattande studier av mutagena effekter. Tidigare tester har varit negativa. Studier på råttor och möss visade inga tecken på 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 nedsatt reproduktion 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
Mikrokristallin cellulosa
Polakrilinkalium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i strip av aluminiumfolie täckt av polyetenfilm.
Förpackningsstorlekar: 20, 25, 30, 50 och 100 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Tabletterna är förpackade i aluminium/aluminiumblisterförpackning.
Förpackningsstorlekar: 20, 25, 30, 50 och 100 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

48246

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-10-31
Datum för den senaste förnyelsen: 2018-09-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-27