

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lorazepam Orifarm 1 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg loratsepaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 28,0 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, jakourteellinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä L1.  
Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisille ahdistuneisuushäiriöiden lyhytaikaiseen hoitoon tai ahdistuneisuusoireiden ja masennusoireisiin liittyvän ahdistuneisuuden lyhytaikaiseen lievitykseen. Lorazepam Orifarm on indisoitu ainoastaan silloin, kun lääkkeetön hoito ei ole tehonnut ja häiriö on vaikea, toimintakykyä haittaava tai aiheuttaa potilaalle kohtuutonta ahdistusta. Jokapäiväiseen elämään liittyvän stressin aiheuttama ahdistuneisuus tai jännittyneisyys ei yleensä vaadi anksiolyyttien käyttöä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Annostus ja hoidon kesto ovat yksilölliset. Potilaalle määrätään pienin tehokas annos mahdollisimman lyhyeksi ajaksi. Annostusta voidaan suurentaa tarvittaessa. Pitkäaikaista käyttöä ei suositella. Hoito ei yleensä saisi kestää yli 2-4 viikkoa, lääkityksen asteittainen lopettaminen mukaan lukien. Hoitoaikaa ei saa pidentää ennen kuin hoidon jatkamisen tarve on arvioitu, eikä lääkityksen kesto saa ylittää 2 - 3 kuukautta. Pitkäaikaista käyttöä ei suositella koska pitkäaikaisesta tehosta ja turvallisuudesta ei ole riittävästi tietoa ja loratsepaami saattaa aiheuttaa riippuvuutta. Hoito lopetetaan asteittain, koska vieroitusoireiden ja rebound-ilmion riski on suurempi äkillisen lopetuksen jälkeen.

Keskimääräinen vuorokausiannos ahdistuneisuuden hoidossa on 2 - 3 mg useampaan osa-annokseen jaettuna. Vuorokausiannos voi kuitenkin vaihdella 1 - 7,5 mg:n välillä. Suurin annos otetaan ennen nukkumaanmenoa.

Ahdistuneisuudesta tai ohimenevästä tilannestressistä johtuvassa unettomuudessa voidaan antaa kertavuorokausiannoksena 1 - 2 mg tavallisesti nukkumaanmenon yhteydessä.

#### *Pediatriset potilaat*

Loratsepaamin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla suositusaloitusannos on 1 mg/vrk jaettuna useampaan osa-annokseen; annostus sovitetaan vastaamaan potilaan tarvetta ja sietokykyä. Annosta on yleensä pienennettävä tai antoväliä pidennettävä iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla sekä potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai krooninen hengitysinsuffisienssi. Näitä potilaita on tarkkailtava säännöllisesti, ja annostus on sovitettava huolellisesti potilaan vasteen mukaan. Iäkkäillä

ja heikkokuntoisilla potilailla normaalia/tavanomaista annosta pienennetään 50 % ja annostusta muutetaan tarpeen ja sietokyvyn mukaan (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Tunnettu yliherkkyys bentsodiatsepiineille.

Lorazepam Orifarm on kontraindisoitu potilailla, joilla on:

- uniapneaoireyhtymä
- vaikea hengitysinsuffiensi
- myasthenia gravis
- vaikea maksan vajaatoiminta

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Lorazepam Orifarm ei ole tarkoitettu psykoottisten sairauksien eikä masennushäiriöiden primaarihoitoon eikä sitä pidä käyttää monoterapiana masennuspotilaiden hoidossa. Bentsodiatsepiineilla voi olla disinhivoiva vaikutus ja ne voivat laukaista itsemurhataipumuksia masennuspotilailla. Tästä syystä näille potilaille ei saa määrätä suuria määriä loratsepaamia.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava usein, ja annostus on näillä potilailla sovitettava huolellisesti vasteen mukaan. Näille potilaille voi riittää pienempi annos. Samoja varotoimia noudatetaan iäkkäiden ja heikkokuntoisten potilaiden ja kroonista hengitysinsuffiensiä sairastavien potilaiden hoidossa.

#### **Iäkkäät potilaat**

Loratsepaamin käytössä iäkkäille potilaille pitää olla varovainen mahdollisen sedaation ja/tai tuki- ja liikuntaelinten heikkouden vuoksi, sillä ne voivat lisätä kaatumisten riskiä. Kaatumisista voi tässä potilasjoukossa olla vakavia seurauksia. Iäkkäille potilaille pitää antaa pienennetty annos (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

Muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden tavoin bentsodiatsepiinit voivat laukaista enkefalopatian potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Joillekin potilaille on kehittynyt trombosytopenia, agranulosytoosi tai pansytopenia bentsodiatsepiinihoidon aikana, ja joillakin on tavattu kohonneita maksaentsyymiarvoja. Potilaiden veriarvot ja maksan toiminta pitää kontrolloida aika ajoin, jos pitkäaikainen hoito on kliinisesti tarpeen.

Vaikka hypotensiota on esiintynyt vain harvoin, bentsodiatsepiineja on annettava varoen potilaille, joille verenpaineen lasku voi aiheuttaa kardiovaskulaarisia tai aivoverenkierron komplikaatioita. Tämä on erityisen tärkeää iäkkäiden potilaiden kohdalla.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on akuutti ahdaskulmaglaukooma.

Ahdistuneisuus voi olla monen muun häiriön oire. On otettava huomioon, että sen taustalla voi olla fyysinen tai psyykinen sairaus, johon on olemassa spesifinen hoito.

Olemassa oleva depressio voi paljastua bentsodiatsepiinien käytön aikana.

Loratsepaamihoidon jatkamisen tarve on arvioitava säännöllisesti.

#### **Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit**

Lorazepam Orifarm ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja

vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Lorazepam Orifarm-valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Lorazepam Orifarm-valmistetta samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

### **Lääkeriippuvuus**

Bentsodiatsepiinien käyttö voi johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen. Kun lorazepaamia käytetään asianmukaisena annoksena ahdistuneisuuden lyhytaikaiseen hoitoon, riippuvuuden kehittymisen todennäköisyys on pieni. Riippuvuuden riski kasvaa annoksen suurentuessa ja hoidon keston pidentyessä ja on erityisen suuri potilailla, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä tai joilla on huomattavia persoonallisuushäiriöitä. Sen vuoksi lääkettä ei pitäisi määrätä huumeiden käyttäjille eikä alkoholisteille. Bentsodiatsepiinien väärinkäyttöä on raportoitu.

### **Vieroitusoireet**

Jos potilaalle kehittyy fyysinen riippuvuus, hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita. Bentsodiatsepiinien käytön lopettamiseen liittyviä oireita ovat päänsäryt, lihaskipu, ahdistuneisuus, jännittyneisyys, masennus, unettomuus, levottomuus, sekavuus, ärtyisyys, hikoilu sekä keskeytysoireyhtymä (rebound), eli bentsodiatsepiinihoitoon johtaneiden oireiden ilmaantuminen uudelleen entistä voimakkaampina. Näiden oireiden erottaminen oireista, joihin lääkettä alunperin määrättiin, voi olla vaikeaa.

Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakusua, tinnitus, raajojen puutuminen ja pistely, yliherkkyys valolle, melulle ja kosketukselle, pakkoliikkeet, oksentelu, aistiharhat ja kouristukset. Kouristukset voivat olla yleisempiä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai jotka käyttävät kouristuskynnystä madaltavia lääkkeitä, esim. masennuslääkkeitä.

Vieroitusoireet, erityisesti vakavat oireet, ovat yleisempiä potilailla, jotka ovat käyttäneet pitkään suuria annoksia. Vieroitusoireita on kuitenkin raportoitu myös silloin, kun terapeuttisilla annoksilla toteutettu bentsodiatsepiinihoito on lopetettu, varsinkin jos lääkitys on lopetettu äkillisesti. Koska vieroitusoireiden/keskeytysoireyhtymän (rebound) riski on suurempi hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen, lääkkeen käyttö tulisi lopettaa asteittain.

### **Amnesia**

Bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on raportoitu ohimenevää anterogradista amnesiaa ja muistin heikkenemistä. Anterogradisen amnesian riski on otettava huomioon, jos on todennäköistä, että lääkkeen vaikutusaika on pidempi kuin aika, jonka potilas aikoo nukkua. Potilaan pitää huolehtia siitä, että voi nukkua keskeytyksettä riittävän pitkään, jotta lääkkeen vaikutus ehtii lakata (esim. 7 - 8 tuntia).

### **Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot**

Bentsodiatsepiinien käytön aikana on toisinaan raportoitu paradoksaalisia reaktioita, kuten levottomuutta, agitaatiota, ärtyisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloisuutta, raivonpurkauksia, painajaisia, aistiharhoja, psykooseja sekä epäasiallista käyttäytymistä. Nämä reaktiot voivat olla todennäköisempiä lapsilla ja vanhuksilla. Jos niitä esiintyy, lääkkeen käyttö on lopetettava.

Ahdistuneisuuden lääkehoidon on aina liitännäishoitoa. Hoidon aloitus, seuranta ja lopetus pitää mahdollisuuksien mukaan tapahtua saman lääkärin valvonnassa.

Hoidon kestosta on neuvoteltava potilaan kanssa ja hänelle on kerrottava hoidon alussa esiintyvistä haittavaikutuksista.

#### Apuaineet

Lorazepam Orifarm sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bentsodiatsepiinit, loratsepaami mukaan lukien, aiheuttavat additiivisia keskuhermostovaikutuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, esim. alkoholin, barbituraattien, psykoosilääkkeiden, rauhoittavien/unilääkkeiden, anksiolyyttien, masennuslääkkeiden, euforisoivien kipulääkkeiden, sedatiivisten antihistamiinien, kouristuksia estävien lääkkeiden tai anestesia-aineiden kanssa.

##### *Opioidit*

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten Lorazepam Orifarm-valmisteiden, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Klotsapiinin ja loratsepaamin samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa selvästi havaittavaa sedaatiota, liiallista syljeneritystä ja ataksiaa.

Loratsepaamin samanaikainen käyttö valproaatin kanssa saattaa aiheuttaa plasman loratsepaamipitoisuuden nousua ja loratsepaamin puhdistuman alentumista. Käytettäessä loratsepaamia yhdessä valproaatin kanssa tulee loratsepaamin annosta laskea noin 50 %:lla.

Loratsepaamin samanaikainen käyttö probenesidin kanssa saattaa aiheuttaa loratsepaamin vaikutuksen pitkittymistä. Tämä johtuu puoliintumisaajan pidentymisestä ja kokonaispuhdistuman alentumisesta. Loratsepaamin annosta on tarpeen laskea noin 50 %:lla käytettäessä loratsepaamia yhdessä probenesidin kanssa.

Teofylliinin tai aminofylliinin käyttö saattaa heikentää bentsodiatsepiinien, mukaan lukien loratsepaamin, sedatiivista vaikutusta.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Bentsodiatsepiineja ei pitäisi käyttää raskauden, varsinkaan sen ensimmäisen ja viimeisen kolmanneksen, aikana. Jos lääkettä määrätään hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, potilasta on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin lääkkeen käytön lopettamiseksi, mikäli hän suunnittelee tai epäilee raskautta.

Loratsepaami läpäisee istukan ja siirtyy sikiön verenkiertoon. Se voi jatkuvan pitkäaikaisen käytön seurauksena aiheuttaa hypotensiota, hengityshäiriöitä ja hypotermiaa vastasyntyneille. Eläinkokeissa tiineyden aikainen altistus bentsodiatsepiineille on aiheuttanut vastasyntyneille huuli-suulakihalta, sekä keskushermoston epämuodostumia ja pysyviä muutoksia käytöksessä. Napanuoraverinäytteet osoittavat, että bentsodiatsepiinit ja niiden glukuronidimetaboliitit siirtyvät ihmisellä istukan kautta sikiöön. Bentsodiatsepiineja ennen synnytystä vähintään useita viikkoja käyttäneiden äitien lapsilla on raportoitu postnataalikaudella vieroitusoireita, kuten hypoaktiivisuutta, apneaa, imemisvaikeuksia sekä heikentynyttä metabolista vastetta kylmän aiheuttamaan stressiin.

Loratsepaami näyttää konjugoituvan hitaasti vastasyntyneillä, koska glukuronidia on havaittavissa virtsassa yli seitsemän päivän ajan. Loratsepaamin glukuronidaatio saattaa estää kilpailevasti bilirubiinin konjugaatiota ja johtaa näin vastasyntyneen hyperbilirubinemiaan.

Loratsepaamia on havaittu erittyvän rintamaitoon; tästä syystä loratsepaamia ei saa antaa imettäville äideille, ellei arvioitu äidille koitua hyöty ole suurempi kuin lapselle aiheutuva mahdollinen riski. Sedaatiota ja kyvyttömyyttä imeä on esiintynyt bentsodiatsepiinia käyttävien imettävien äitien

vastasyntyneillä. Imeväisillä tulee tarkkailla farmakologisia vaikutuksia (mukaan lukien sedaatio ja ärtyneisyys).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lorazepam Orifarm -valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Kuten kaikkia keskushermostoa lamaavia lääkkeitä käytettäessä, potilaita pitää varoittaa ajamasta tai käyttämästä koneita kunnes tiedetään, ettei Lorazepam Orifarm aiheuta potilaassa uneliaisuutta eikä huimausta.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia esiintyy tavallisesti hoidon alussa ja yleensä ne lievittyvät tai häviävät lääkityksen jatkuessa tai annosta pienennettäessä.

Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset (>1/10), yleiset (>1/100, <1/10), melko harvinaiset (>1/1000, <1/100), harvinaiset (>1/10 000, <1/1000), hyvin harvinaiset (<1/10 000), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Veri ja imukudos	Harvinaiset	Veridyskrasia (trombosytopenia, agranulosytoosi, pansytopenia)
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinaiset	Yliherkkyysoireet, anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitus	Melko harvinaiset	Ruokahalun muutokset
	Hyvin harvinaiset	SIADH-oireyhtymä, hyponatremia
Psykkiset häiriöt	Yleiset	Sekavuus, masentuneisuus, piilevän depression paljastuminen
	Melko harvinaiset	Unihäiriöt
	Hyvin harvinaiset	Estottomuus, euforia, itsetuhoiset ajatukset/itsemurhayritykset. Paradoksaaliset reaktiot mukaan lukien ahdistuneisuus, agitaatio, kiihottuneisuus, vihamielisyys, aggressiivisuus, raivon puuskat, unihäiriöt/unettomuus, seksuaalinen kiihottuneisuus, hallusinaatiot.
	Tuntematon	Riippuvuus, vieroitusoireet (ks. kohta 4.4)
Hermosto	Hyvin yleiset	Sedaatio, uneliaisuus
	Yleiset	Ataksia, huimaus
	Melko harvinaiset	Päänsärky, vireyden heikkeneminen, emootioiden turtuminen,
	Harvinaiset	Ohimenevä anterogradinen amnesia tai muistin heikkeneminen
	Hyvin harvinaiset	Ekstrapyramidaalioireet, treemori, kierto- ja kiertohuimaus, dysartria/epäselvä puhe, kouristukset/kohtaukset, kooma
Silmät	Melko harvinaiset	Näköhäiriöt (mukaan lukien kaksoiskuvat ja näön hämärtyminen)
Verisuonisto	Hyvin harvinaiset	Hypotensio, verenpaineen lasku
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinaiset	Hengitysdepressio, apnea, uniapnean pahentuminen, obstruktiivisen keuhkosairauden pahentuminen
Ruoansulatus-elimistö	Melko harvinaiset	Pahoinvointi, ruoansulatuskanavaan kohdistuvat oireet
	Hyvin	Ummetus

	harvinaiset	
Maksa ja sappi	Harvinaiset	Bilirubiinitason nousu, keltaisuus, maksan transaminaasitason nousu, alkalisen fosfataasin tason nousu
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinaiset	Ihoreaktiot
	Hyvin harvinaiset	Allergiset ihoreaktiot, alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Lihashyökkös
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Libidon muutokset, impotenssi, orgasmin heikentyminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Uupumus
	Yleiset	Voimattomuus
	Hyvin harvinaiset	Hypotermia

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
 PL 55  
 FI-00034 Fimea

### **4.9 Yliannostus**

Kaikkien yliannostustapausten hoidossa on muistettava, että potilas on voinut ottaa useita eri lääkkeitä.

#### Toksisuus:

2-5 mg loratsepaamia aiheutti lieviä tai keskivaikeita myrkytysoireita 6-vuotiaalle, ja 9 mg keskivaikeita myrkytysoireita 3-vuotiaalle. 10 mg loratsepaamia, jonka ottamisen jälkeen tehtiin mahahuuhdeltelu, aiheutti lieviä myrkytysoireita 16-vuotiaalle. Aikuisilla 50 mg loratsepaamia johti keskivaikeisiin ja 15 mg loratsepaamia lieväästeisiin myrkytysoireisiin.

#### Oireet:

Bentsodiatsepiinien yliannostus ilmenee tavallisesti eriasteisena keskushermoston lamaantumisenä vaihdellen uneliaisuudesta koomaan. Lievän yliannostuksen oireita ovat uneliaisuus, sekavuus ja letargia. Vakavammassa tapauksissa sekä varsinkin silloin, kun potilas on nauttinut myös muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä tai alkoholia, yliannostus voi aiheuttaa ataksiaa, hypotensiota, hypotoniaa, hengityslamaa, 1. - 3. asteen kooman ja erittäin harvoin kuoleman.

#### Hoito:

Jos lääkkeen nauttimisesta on kulunut vasta vähän aikaa, hoitona on potilaan oksennuttaminen ja/tai mahahuuhdeltelu tarpeen mukaan, sen jälkeen tukihoido, vitaalitoimintojen seuranta ja potilaan huolellinen tarkkailu. Jos mahalaukun tyhjentämisestä ei ole hyötyä, lääkehilestä voi olla apua lääkkeen imeytymisen vähentämisessä. Hypotensio on epätodennäköinen, mutta sitä voidaan hoitaa noradrenaliinilla. Loratsepaami on huonosti dialysoitavissa.

Loratsepaamiglukuronidi, inaktiivinen metaboliitti, saattaa olla dialysoitavissa. Flumatseniili on bentsodiatsepiiniantagonisti, josta voi olla hyötyä bentsodiatsepiinin yliannostuksen hoidossa sairaalahoidossa olevilla potilailla. Tutustu flumatseniilin tuotetietoihin ennen käyttöä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Neuroosilääkkeet ja rauhoittavat aineet, N05BA06

Loratsepaami on bentsodiatsepiini, jolla on anksiolyyttisiä, sedatiivisia ja hypnoottisia ominaisuuksia. Bentsodiatsepiinien vaikutusmekanismia ei ole vielä täysin selvitetty. Niillä näyttää kuitenkin olevan useita vaikutusmekanismeja. Bentsodiatsepiinien vaikutuksen otaksutaan perustuvan siihen, että ne sitoutuvat spesifisiin reseptoreihin eri puolilla keskushermostoa ja voimistavat siten gamma-aminovoihapon välittämän synaptisen tai presynaptisen inhibition vaikutuksia tai vaikuttavat suoraan aktiopotentiaalia synnyttäviin mekanismeihin.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### *Imeytyminen ja jakautuminen*

Suun kautta otettaessa loratsepaami imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan n. 2 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Konjugoitumattoman loratsepaamin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on ihmisellä yleensä noin 12 - 16 tuntia. Kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla loratsepaami sitoutuu plasman proteiineihin n. 90-prosenttisesti. Loratsepaamin pitoisuudet plasmassa ovat suhteessa annettuun annokseen.

#### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Terveillä koehenkilöillä ei ole todettu lääkkeen liiallista kumuloitumista toistuvassa annostelussa. Loratsepaami metaboloituu pääasiassa konjugoitumalla glukuronihapon kanssa inaktiiviseksi glukuronidiksi. Loratsepaamilla ei ole aktiivisia metaboliitteja. 70 - 75 % annoksesta erittyy glukuronidina virtsaan. Loratsepaami ei hydroksyloidu mainittavasti eikä se myöskään toimi substraattina sytokromi P450 -järjestelmän N-dealkyloiville entsyymeille.

#### *Erityiset potilasryhmät*

Iällä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta loratsepaamin kinetiikkaan. Vanhuspotilailla tehdyssä tutkimuksessa raportoitiin kokonaispuhdistuman vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi, mutta eliminaation puoliintumisajassa ei tapahtunut merkittävää muutosta.

Loratsepaamin puhdistuman ei ilmoitettu muuttuvan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (hepatiitti, alkoholin aiheuttama kirroosi).

Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (lievästä vaikeaan) sairastavilla potilailla tehdyissä farmakokineettisissä kerta-annostutkimuksissa ei ole ilmoitettu loratsepaamin imeytymisen, puhdistuman tai erityksen muuttuneen merkittävästi. Inaktiivisen glukuronidin eliminaatio oli merkittävästi hidastunut. Annettaessa loratsepaamia subkroonisesti kahdelle kroonista munuaisinsuffiensiä sairastavalle potilaalle todettiin eliminaation heikkenemistä ja siihen liittyvää puoliintumisajan pitenemistä. Hemodialyysi ei vaikuta merkittävästi intaktin loratsepaamin farmakokineetiikkaan, mutta poistaa inaktiivista glukuronidia huomattavassa määrin plasmasta.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta annettavalla loratsepaamilla tehdyssä 18 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa ei ilmennyt todisteita mahdollisesta karsinogeenisuudesta rotilla eikä hiirillä. *Drosophila melanogasterilla* tehty tutkimus loratsepaamin mutageenisuudesta osoitti, että tämä aine on mutaatioiden suhteen inaktiivinen. Rotilla tehdyssä preimplantaatiotutkimuksessa, jossa suun kautta annettava loratsepaamiannos oli 20 mg/kg, ei todettu hedelmällisyyden heikkenemistä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Natriumlauryylisulfaatti  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tabletit on pakattu PVC-PE-PVDV (Triplex)/alumiiniläpipainopakkaukseen.

Pakkauskoot:

7, 10, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 30, 48, 49, 50, 96, 98, 99, 100 ja 102 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S,  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23188

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.01.2019