

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rativor 0,5 mg tabletit
Rativor 1 mg tabletit
Rativor 2,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg loratsepaamia.
Yksi tabletti sisältää 1 mg loratsepaamia.
Yksi tabletti sisältää 2,5 mg loratsepaamia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

0,5 mg: yksi tabletti sisältää 34,4 mg laktoosimonohydraattia.
1 mg: yksi tabletti sisältää 68,8 mg laktoosimonohydraattia.
2,5 mg: yksi tabletti sisältää 172,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Rativor 0,5 mg:

valkoiset, pyöreät tabletit, joissa on pyöristetyt reunat. Tablettien halkaisija on noin 4,7 mm.

Rativor 1 mg:

valkoiset, pyöreät, tasaiset, viistoreunaiset jakourteella varustetut tabletit, joiden toisella puolella on teksti ”1.0”. Tablettien halkaisija on noin 6,4 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Rativor 2,5 mg:

valkoiset, pyöreät, tasaiset, viistoreunaiset jakourteella varustetut tabletit.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rativor on tarkoitettu vaikea-asteisen, toimintakykyä heikentävän tai henkilölle kohtuutonta haittaa aiheuttavan ahdistuneisuuden sekä sen aiheuttaman unettomuuden lyhytaikaiseen oireenmukaiseen hoitoon.

Rativor-valmistetta voidaan käyttää myös esilääkityksenä ennen diagnostisia tai kirurgisia toimenpiteitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus ja hoidon kesto on määritettävä yksilöllisesti. Lähtökohtaisesti on määrättävä pienin tehoava annos mahdollisimman lyhyeksi ajaksi. Vieroitusoireiden ja rebound-ilmion riski on suurempi, jos hoito lopetetaan äkillisesti. Siksi lääkkeen käyttö lopetetaan asteittain kaikille potilaille (ks. kohta 4.4).

Hoito ei saisi kestää yli neljää viikkoa asteittainen lopettaminen mukaan lukien. Hoitoaikaa ei saa pidentää ilman hoidon jatkamisen tarpeen arviointia.

Loratsepaamiannoksen suurentaminen on tehtävä vähitellen haittavaikutusten välttämiseksi. Iltaannosta on suurennettava ennen päiväannosten suurentamista.

Annostus

Aikuiset

Ahdistuneisuuden ja siitä johtuvan unettomuuden oireenmukainen hoito:

- 0,5-2,5 mg päivässä jaettuna useampaan annokseen päivässä tai yhtenä annoksena iltaisin.

Esilääkitys ennen diagnostisia tai kirurgisia toimenpiteitä:

- 1-2,5 mg toimenpidettä edeltävänä iltana ja/tai
- 2-4 mg yhdestä kahteen tuntia ennen toimenpidettä.

Pediatriiset potilaat

Loratsepaamia ei pidä käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä sen turvallisuutta ja tehoa tämän ikäisten hoidossa ei ole varmistettu, lukuun ottamatta jäljempänä kuvattavia käyttöaiheita.

Esilääkitys:

Alle 6-vuotiaat:

Alle 6-vuotiaita lapsia ei saa hoitaa loratsepaamilla.

6-12-vuotiaat:

Esilääkitys ennen diagnostisia tai kirurgisia toimenpiteitä: annosta 0,5 mg-1 mg tai 0,05 mg/painokilo ei saa ylittää. Annos otetaan yhdestä kahteen tuntia ennen toimenpidettä.

13-18-vuotiaat:

Esilääkitys ennen diagnostisia tai kirurgisia toimenpiteitä: 1-4 mg yhdestä kahteen tuntia ennen toimenpidettä.

Iäkkäät ja heikkokuntoiset potilaat

Iäkkäille ja heikkokuntoisille potilaille aloitusannosta pienennetään 50 %:lla ja annosta muutetaan kliinisen vasteen ja yksilöllisen sietokyvyn mukaan (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt

Pienemmät annokset voivat olla riittäviä potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Käyttö on vasta-aiheista vaikeasteista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Kroonista hengitysvajausta sairastavat potilaat

Suositellaan käyttämään pienempiä annoksia (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit nielläään kokonaisina nesteen kera (esim. puoli lasillista tai lasillinen vettä).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin muulle bentsodiatsepiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Myasthenia gravis.
Vaikea-asteinen hengitysvajaus (esim. keuhkohtaumatauti).
Uniapneaoireyhtymä.
Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikea-asteisia anafylaktisia / anafylaksian kaltaisia reaktioita. Kielen, äänielinten tai kurkunpään angioedeematapauksia on ilmoitettu potilailla ensimmäisten tai myöhempien bentsodiatsepiiniannosten ottamisen yhteydessä. Joillakin bentsodiatsepiineja käyttävillä potilailla on esiintynyt muita oireita, kuten hengenahdistusta, nielun tukkeutumista taikka pahoinvointia ja oksentelua. Joitakin potilaita on jouduttu hoitamaan hätätapauksina. Jos angioedeemaa on kielessä, äänielimissä tai kurkunpäässä, voi seurauksena olla hengitysteiden tukkeutuminen, mikä voi johtaa kuolemaan. Potilaille, joille kehittyy angioedeema bentsodiatsepiinihoidon yhteydessä, ei saa enää antaa tätä lääkettä.

Loratsepaamia on käytettävä varoen potilaille, joiden hengitystoiminnot ovat heikentyneet, koska bentsodiatsepiinien, myös loratsepaamin, käyttö voi aiheuttaa mahdollisesti kuolemaan johtavan hengityslaman.

Potilaille on kerrottava, että koska sietokyky alkoholille ja muille keskushermostoa lamaaville lääkeaineille alenee loratsepaamin käytön yhteydessä, näiden aineiden käyttöä on vältettävä tai annosta on pienennettävä.

Ahdistuneisuus tai unettomuus saattavat olla monien muiden sairauksien oireita. On otettava huomioon, että taustalla voi olla jokin piilevä fyysinen tai psyykinen sairaus, johon on olemassa spesifimpi hoito.

Väärinkäyttö

Bentsodiatsepiinien väärinkäyttöä on ilmoitettu, erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut lääkkeiden, huumeiden tai alkoholin väärinkäyttöä.

Toleranssi

Bentsodiatsepiinien nukuttava vaikutus voi heikentyä jonkin verran useita viikkoja kestäneen toistuvan käytön jälkeen.

Riippuvuus

Loratsepaamin käyttö voi johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen. Riippuvuuden kehittymisen riski kasvaa annoksen suurentuessa ja hoidon keston pidentyessä. Psyykinen ja fyysinen riippuvuus voi muodostua jo muutaman viikon päivittäisen käytön jälkeen. Tämä ei koske ainoastaan erityisen suurten annosten epäasianmukaista käyttöä vaan myös terapeuttisia annoksia.

Riippuvuuden kehittymisen riski on lisäksi muita suurempi potilailla, joilla on ollut alkoholismia taikka päihteiden tai lääkkeiden väärinkäyttöä, sekä potilailla, joilla on merkittävä persoonallisuushäiriö. Siksi on vältettävä käyttöä henkilöille, joilla on ollut alkoholismia taikka päihteiden tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Riippuvuudesta voi aiheutua vieroitusoireita etenkin, jos hoito lopetetaan äkillisesti. Siksi loratsepaamihoito on aina lopetettava vähitellen.

Vieroitusoireita (esim. unettomuus rebound-ilmionä) voi esiintyä lopetettaessa suositusannoksilla toteutettu hoito jopa ainoastaan viikon kestäneen hoidon jälkeen. Äkilliseen hoidon lopettamiseen voi liittyä vieroitusoireita.

Bentsodiatsepiinihoidon lopettamisen seurauksena ilmoitettuja oireita ovat päänsärky, lihaskipu, ahdistuneisuus, jännittyneisyys, masennus, unettomuus, levottomuus, huimaus, pahoinvointi, ripuli, ruokahaluttomuus, sekavuus, aistiharhat/sekavuustila, havaintokyvyn muutokset, ärtyvyys, dysforia, kouristuskohtaukset/epileptiset kohtaukset, vapina, vatsan kouristelu, myalgia, kiihtymystilat, sydämentykytyks, takykardia, paniikkikohtaukset, kierto huimaus, ylivilkkaat refleksit, lyhytaikainen

muistamattomuus, hypertermia, hikoilu sekä ”rebound”-ilmiöt, jolloin bentsodiatsepiinihoidon syynä olleet oireet palaavat entistä voimakkaampina.

Näitä oireita voi olla vaikea erottaa alkuperäisistä oireista, joiden hoitoon lääke määrättiin.

Vaikeissa tapauksissa saattaa esiintyä seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakusia, tinnitus, raajojen puutuminen ja pistely, yliherkkyys valolle, äänelle ja fyysiselle kosketukselle/havaintojen muutoksille, tahattomat liikkeet, oksentelu, hallusinaatiot, kouristuskohtaukset.

Kouristuskohtaukset tai epileptiset kohtaukset voivat olla yleisempiä potilailla, joilla on ollut aiemmin kouristuskohtauksia tai jotka käyttävät kouristuskohtauksen syntymisen kynnystä alentavia lääkkeitä, kuten masennuslääkkeitä.

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Loratsepaamin ja opioidien yhteiskäyttö voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien takia bentsodiatsepiinien, kuten loratsepaamin, kaltaisten sedatiivisten lääkkeiden määrääminen samanaikaisesti opioidien kanssa on rajoitettava potilaisiin, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos loratsepaamia päätetään määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa, on käytettävä pienintä tehoavaa annosta ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt (katso myös yleinen annossuositus kohdassa 4.2).

Potilaita on seurattava tarkasti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tämän takia potilaille ja heidän läheisilleen tai hoitajilleen täytyy kertoa näistä oireista, jotta he ovat niistä tietoisia (ks. kohta 4.5).

Hoidon kesto

Hoidon on oltava kestoaltaan mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2) eikä se saisi ylittää neljää viikkoa lääkityksen asteittainen lopettaminen mukaan lukien.

Hoidon alussa potilaalle kerrotaan hoidon keston rajallisuudesta ja selitetään tarkasti, miten annosta pienennetään vähitellen hoitoa lopetettaessa.

On myös tärkeää kertoa potilaalle ”rebound”-ilmiön mahdollisuudesta huolestuneisuuden vähentämiseksi, jos tällaisia oireita ilmenee.

On viitteitä, että lyhytvaikutteisten bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä vieroitusoireita voi esiintyä annosten välillä etenkin suuria annoksia käytettäessä.

Pitkävaikutteisten bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on tärkeää varoittaa vaihtamasta lääkitystä lyhytvaikutteiseen bentsodiatsepiiniin, koska tällöin voi esiintyä vieroitusoireita.

Amnesia

Bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on ilmoitettu ohimenevää anterogradista amnesiaa tai muistin heikkenemistä.

Jos loratsepaamia käytetään ahdistuneisuudesta johtuvan unettomuuden hoitoon, potilaiden on varmistettava itselleen mahdollisuus keskeyttömään nukkumisjaksoon (esim. 7-8 tuntia), jotta lääkkeen vaikutus ehtii haihtua.

Psykiatriset ja paradoksaaliset reaktiot

Bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on satunnaisesti ilmoitettu paradoksaalisia reaktioita (ks. kohta 4.8). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä lapsilla sekä iäkkäillä potilailla. Jos niitä esiintyy, lääkkeen käyttö on lopetettava.

Lihashheikkous

Loratsepaami voi aiheuttaa lihashheikkoutta. Siksi käyttö potilaille, joilla on ennestään lihashheikkoutta taikka selkäydin- tai pikkuaivoataksia, edellyttää erityistä varovaisuutta ja annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

Erityiset potilasryhmät:

Loratsepaamia ei ole tarkoitettu psykoottisten sairauksien tai masennuksen primaarihoitoon eikä käytettäväksi ainoana lääkkeenä masennuspotilaan hoidossa. Bentsodiatsepiineilla voi olla estoja

poistava vaikutus ja ne voivat laukaista itsetuhoisia taipumuksia masennuspotilaille. Siksi heille ei saa määrätä suuria määriä loratsepaamia. Näille potilaille ei pidä käyttää bentsodiatsepiineja ilman riittävää masennuslääkitystä.

Potilaan aiempi masennus voi tulla esiin bentsodiatsepiinien käytön aikana.

Akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on lievä taikka keskivaikea maksan vajaatoiminta, on seurattava säännöllisesti ja heidän annoksensa on säädettävä huolellisesti vasteen mukaan. Näille potilaille saattaa riittää pienempi annos.

Vastaavaa varovaisuutta on noudatettava iäkkäiden ja heikkokuntoisten potilaiden sekä kroonista hengitysvajasta sairastavien potilaiden kohdalla.

Kaikkien keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden tavoin myös bentsodiatsepiinit saattavat aiheuttaa enkefalopatiaa vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Siksi niiden käyttö näille potilaille on vasta-aiheista.

Joillekin bentsodiatsepiineja käyttäville potilaille on kehittynyt veridyskrasia ja joidenkin maksaentsyymi-arvot ovat kohonneet.

Määräaikaista hematologista ja maksan toiminnan seuranta suositellaan silloin, kun toistuvat hoitokuurit katsotaan kliinisesti tarpeellisiksi.

Vaikka hypotensiota on esiintynyt vain harvoin, bentsodiatsepiineja on käytettävä varoen potilaille, joilla verenpaineen lasku saattaisi aiheuttaa sydän- tai aivoverisuonien komplikaatioita. Tämä on erityisen tärkeää iäkkäiden potilaiden kohdalla.

Iäkkäät potilaat

Loratsepaamin käytössä iäkkäille potilaille pitää olla varovainen mahdollisen sedaation ja 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).

Tämä valmiste sisältää laktoosimonohydraattia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä alkoholin kanssa on vältettävä.

Sedatiiviset vaikutukset voimistuvat, jos valmistetta käytetään yhdessä alkoholin kanssa. Tämä vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Bentsodiatsepiinien, kuten loratsepaamin, keskushermostoa lamaavat vaikutukset voimistuvat, jos näitä lääkkeitä käytetään muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat esim. barbituraatit, psykoosilääkkeet, rauhoittavat ja unilääkkeet, anksiolyytit, masennuslääkkeet, huumaavat kipulääkkeet, sedatiiviset antihistamiinit, kouristuksia ehkäisevät lääkkeet sekä anestesia-aineet.

Opioidit

Bentsodiatsepiinien, kuten loratsepaamin, kaltaisten sedatiivisten lääkkeiden käyttö yhdessä opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä keskushermostoa lamaavan vaikutuksen voimistumisen takia. Annosta ja samanaikaisen käytön kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Bentsodiatsepiinit saattavat lisätä huumaavien kipulääkkeiden aiheuttamaa euforian tunnetta, mikä voi voimistaa psyykkistä riippuvuutta.

Tiettyjä maksaentsyymejä (erityisesti sytokromi P450:tä) estävät yhdisteet saattavat voimistaa bentsodiatsepiinien vaikutusta. Tämä koskee vähäisemmässä määrin myös bentsodiatsepiineja, jotka metaboloituvat ainoastaan konjugoitumalla.

Loratsepaamin ja loksapiinin samanaikaisen antamisen yhteydessä ilmoitettuja vaikutuksia ovat voimakas sulkutila, merkittävä hengitystiheyden aleneminen sekä yhdellä potilaalla hypotensio.

Loratsepaamin ja klotsapiinin samanaikaisen antamisen yhteydessä on ilmoitettu tuntuvaa sedaatiota, liiallista syljeneritystä sekä ataksiaa.

Loratsepaamin ja natriumvalproaatin samanaikainen antaminen voi lisätä loratsepaamin pitoisuutta plasmassa ja vähentää loratsepaamin puhdistumaa. Loratsepaamin annostusta on pienennettävä noin 50 %, kun sitä annetaan samanaikaisesti natriumvalproaatin kanssa.

Loratsepaamin ja probenesidin samanaikainen antaminen voi aiheuttaa loratsepaamin vaikutuksen nopeampaa alkua tai pitkittymistä puoliintumisajan pitenemisen ja kokonaispuhdistuman pienenemisen takia. Loratsepaamin annosta on pienennettävä noin 50 %, kun sitä annetaan samanaikaisesti probenesidin kanssa.

Teofylliinin tai aminofylliinin antaminen saattaa vähentää bentsodiatsepiinien, kuten loratsepaamin, rauhoittavaa vaikutusta.

Lihasselaksantit

Lihasselaksanttien kanssa käytettynä lihaksia rentouttava kokonaisvaikutus saattaa voimistaa, joten on syytä noudattaa varovaisuutta etenkin iäkkäiden potilaiden kohdalla (ks. kohta 4.4).

4.6 Raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä loratsepaamihoidon aikana. Jos tätä lääkettä määrätään naiselle, joka voi tulla raskaaksi, häntä on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin lääkkeen käytön lopettamiseksi, jos hän aikoo tulla raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana.

Raskaus

Loratsepaamin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoja. Bentsodiatsepiineja ei pidä käyttää raskauden aikana eikä etenkin ensimmäisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Raskauden aikana käytetyt bentsodiatsepiinit voivat vahingoittaa sikiötä.

Ihmistä saatavilla olevat rajalliset tiedot viittaavat siihen, että loratsepaamin liittyy kasvanut synnynnäisten epämuodostumien riski, erityisesti silloin, jos lääkettä käytetään ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Ihmisten napanuoraverinäytteet viittaavat siihen, että bentsodiatsepiinit ja niiden glukuronidimetaboliitit läpäisevät istukan.

Jos valmistetta pakottavista lääketieteellisistä syistä annetaan raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana suurina annoksina, vaikutuksia vastasyntyneeseen on odotettavissa yhdisteen farmakologisen vaikutuksen takia. Oireina voi esiintyä esimerkiksi hypoaktiivisuutta, hypotoniaa, hypotermiaa, hengityslamaa, hengityskatkoksia, syömisvaikeuksia sekä heikentynyttä metabolista vastetta kylmälle (velton lapsen oireyhtymä).

Bentsodiatsepiineja usean viikon ajan tai pidempään ennen synnytystä käyttäneiden äitien lapsilla on ilmoitettu synnytyksen jälkeen ilmenneitä vieroitusoireita.

Eläinkokeista ei ole saatu näyttöä loratsepaamin teratogeenisista vaikutuksista tai sen aiheuttamista lisääntymishäiriöistä (ks. kohta 5.3).

Imetys

On saatu näyttöä siitä, että loratsepaamia erittyy ihmisen rintamaitoon, joskin määrä on farmakologisesti merkityksetön.

Siksi loratsepaamia ei pidä antaa imettäville äideille, ellei äidille odotettavissa oleva hyöty ole suurempi kuin mahdollinen riski lapselle. Bentsodiatsepiineja käyttävien imettävien äitien vastasyntyneillä lapsilla on esiintynyt sedaatiota ja imemiskyvyttömyyttä. Imettävien äitien vauvoja on seurattava farmakologisten vaikutusten (kuten sedaation ja ärtyvyyden) varalta.

Hedelmällisyys

Mahdollisista vaikutuksista naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Miesten osalta on todettu, että bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa ejakulaatiohäiriöitä ja orgasmin viivästymistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Loratsepaamilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämä koskee erityisesti yhteisvaikutusta alkoholin kanssa.

Sedaatio, muistamattomuus, keskittymiskyvyn heikentyminen ja lihastoiminnan heikentyminen voivat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos potilas ei nuku riittävästi, vireystason heikentymisen todennäköisyys kasvaa (ks. kohta 4.5). Potilaita on varoitettava käyttämästä vaarallisia koneita tai moottoriajoneuvoja, jos tällaisia vaikutuksia esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia voi esiintyä erityisesti hoidon alussa, jos annos on liian suuri, sekä kohdissa 4.3 ja 4.4 mainituilla potilasryhmillä. Haittavaikutukset voivat kadota itsestään hoidon jatkuessa ja/tai annoksen pienentämisen jälkeen.

<i>Elinluokka</i>	<i>Hyvin yleinen ($\leq 1/10$)</i>	<i>Yleinen ($\leq 1/100 - < 1/10$)</i>	<i>Melko harvinainen ($\leq 1/1\,000 - < 1/100$)</i>	<i>Harvinainen ($\leq 1/10\,000 - < 1/1\,000$)</i>	<i>Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)</i>	<i>Tuntematon (koska saataavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):</i>
<i>Veri ja imukudos</i>					leukopenia	trombosytopenia, agranulosytoosi, pansytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>						yliherkkyysreaktiot, anafylaktiset / anafylaksian kaltaiset reaktiot
<i>Umpieritys</i>						SIADH
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>						hyponatremia

<i>Elinluokka</i>	<i>Hyvin yleinen</i> ($\leq 1/10$)	<i>Yleinen</i> ($\leq 1/100 - < 1/10$)	<i>Melko harvinainen</i> ($\leq 1/1\,000 - < 1/100$)	<i>Harvinainen</i> ($\leq 1/10\,000 - < 1/1\,000$)	<i>Hyvin harvinainen</i> ($< 1/10\,000$)	<i>Tuntematon</i> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
<i>Psyykkiset häiriöt</i> ±		sekavuus, masennus, pölevän masennuksen esiintulo	sukupuolivietin muutokset, orgasmin heikkeneminen			estojen häviäminen, euforia, itsemurha-ajatukset tai -yritykset, paradoksaaliset reaktiot, kuten ahdistuneisuus, kiihtyneisyys, harhaluulot, kiihottuneisuus, aggressiivinen käytös (vihamielisyydet, aggressio, raivo), unihäiriöt/uneettomuus, seksuaalinen kiihotustila, hallusinaatiot, psykoosit
<i>Hermosto</i> ±	sedaatio, väsymys, uneliaisuus	ataksia, huimaus		vireystason alentuminen		reaktioaikojen piteneminen, ekstrapyramidaaliset oireet, vapina, dysartria/puheen puuroutuminen, päänsärky, kouristukset/epileptiset kohtaukset, muistamattomuus, kooma, tarkkaavaisuuden/keskittymiskyvyn heikkeneminen, tasapainohäiri

<i>Elinluokka</i>	<i>Hyvin yleinen ($\leq 1/10$)</i>	<i>Yleinen ($\leq 1/100 - < 1/10$)</i>	<i>Melko harvinainen ($\leq 1/1\ 000 - < 1/100$)</i>	<i>Harvinainen ($\leq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)</i>	<i>Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</i>	<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):</i>
						ö
<i>Silmät</i>						näköhäiriöt (kuten kahtena näkeminen ja näön hämärtyminen)
<i>Kuulo ja tasapainoel in</i>						Kiertohuimau s.
<i>Verisuonist o</i>						hypotensio, vähäinen verenpaineen lasku
<i>Hengityseli met, rintakehä ja välikarsina</i>						hengityslam a ^β , apnea, uniapnean pahenemine n, keuhkoahtau mataudin pahenemine n
<i>Ruoansulat uselimistö</i>			pahoinvointi	muutokset syljeneritykse ssä.		ummetus
<i>Maksaja sappi</i>						keltaisuus
<i>Iho ja ihonalaine n kudot</i>				ihottuma		angioedeema, allergiset ihoreaktiot, alopesia

<i>Elinluokka</i>	<i>Hyvin yleinen (≤1/10)</i>	<i>Yleinen (≤1/100–<1/10)</i>	<i>Melko harvinainen (≤1/1 000–<1/100)</i>	<i>Harvinainen (≤1/10 000–<1/1 000)</i>	<i>Hyvin harvinainen (<1/10 000)</i>	<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):</i>
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		lihasheikkous				
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			impotenssi			
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		uupumus				hypotermia
<i>Tutkimukset</i>						bilirubiiniarvojen kohoaminen, maksan transaminaasi arvojen kohoaminen, alkalisin fosfataasin kohoaminen

± Bentsodiatsepiinien vaikutukset keskushermostoon ovat annosriippuvia, jolloin keskushermostoa lamauttava vaikutus on voimakkaampi suurilla annoksilla.

β Bentsodiatsepiinien aiheuttaman hengityslaman aste on annosriippuvainen, jolloin lamauttava vaikutus on voimakkaampi suurilla annoksilla.

Riippuvuus ja väärinkäyttö

Vaikka päivittäinen hoito loratsepaamilla olisi kestänyt vain muutaman päivän, hoidon lopettamisen yhteydessä voi esiintyä vieroitusoireita (esim. unihäiriöt, lisääntyneet unet), etenkin silloin, jos hoito lopetetaan äkillisesti. Ahdistuneisuus, jännitystilat sekä kiihtyneisyys ja sisäinen levottomuus saattavat palata entistä voimakkaampina (rebound-ilmiö). Muita bentsodiatsepiinihoidon lopettamisen jälkeen ilmoitettuja oireita ovat päänsärky, masennus, sekavuus, ärtyvyys, hikoilu, dysforia, huimaus, todellisuudentajun katoaminen, käytöshäiriöt, hyperakusia, raajojen puutuminen ja pistely, yliherkkyys valolle ja kosketukselle, havaitsemiskyvyn heikkeneminen, tahattomat liikkeet, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus, aistiharhat/sekavuustila, kouristukset/epilepsia-kohtaukset, vapina, vatsan kouristelu, lihaskivut, kiihtymystilat, sydämentykytykset, takykardia, paniikkikohtaukset, huimaus, ylivilkkaat refleksit, hetkellinen muistamattomuus ja ruumiinlämmön kohoaminen. Jatkuvasti loratsepaamia käyttävillä epilepsiapotilailla ja muilla kouristuskyvyn alentavia lääkkeitä (esim. masennuslääkkeitä) käyttävillä potilailla hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa kouristuskohtausten tihtymistä. Vieroitusoireiden riski kasvaa hoidon keston pidentyessä ja annoksen suurentuessa. Tällaiset oireet voidaan yleensä välttää pienentämällä annosta vähitellen.

On havaittu merkkejä toleranssin kehittymisestä bentsodiatsepiinien sedatiiviselle vaikutukselle.

Loratsepaamiin liittyy väärinkäytön riski. Erityisen suuri riski on potilailla, joilla on taustalla lääkkeiden tai alkoholin väärinkäyttöä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Kaikkien lääkkeiden yliannostuksen hoidossa on aina muistettava, että potilas on saattanut ottaa useita eri lääkkeitä. Markkinoilletulon jälkeisten kokemusten mukaan loratsepaamin yliannostustapauksia on esiintynyt pääasiassa alkoholin ja/tai muiden lääkkeiden käytön yhteydessä.

Bentsodiatsepiinien yliannostus ilmenee yleensä eriasteisena keskushermoston lamaantumisenä, jonka voimakkuus vaihtelee uneliaisuudesta koomaan. Lievissä tapauksissa oireita ovat uneliaisuus, sekavuus ja letargia. Vakavammissa tapauksissa ja erityisesti silloin, jos on käytetty myös alkoholia tai muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä, oireina voivat olla dysartria, ataksia, paradoksaaliset reaktiot, keskushermoston lamaantuminen, hypotensio, hypotonia, hengityslama ja kardiovaskulaarinen lama, kooma sekä hyvin harvinaisena kuolema.

Hoito

Kun aspiraation riski on olemassa, oksennuttamista ei suositella. Jos lääke on nautittu aivan äskettäin, potilasta oksennutetaan ja/tai tehdään mahalaukun huuhtelu, minkä jälkeen annetaan yleistä tukihoidoa, seurataan keskeisiä elintoimintoja ja havainnoidaan potilasta huolellisesti. Jos vatsan tyhjentämisestä ei ole hyötyä, lääkehiili voi auttaa vähentämään imeytymistä. Hypotensio on epätodennäköistä, mutta sitä voidaan tarvittaessa hoitaa noradrenaliinilla. Loratsepaami on huonosti dialysoitavissa. Loratsepaamiglukuronidi, inaktiivinen metaboliitti, saattaa olla hyvin dialysoitavissa. Flumatseniili on bentsodiatsepiiniantagonisti, josta saattaa olla hyötyä sairaalapotilaille bentsodiatsepiinien yliannostuksen asianmukaisen hoidon lisähoitona mutta ei hoidon korvaajana. Tutustu flumatseniilin tuotetietoihin ennen käyttöä. Lääkärin on muistettava flumatseniilihoitoon liittyvä kouristuskohtausriski, joka koskee erityisesti bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttäjiä sekä syklisten masennuslääkkeiden yliannostusta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bentsodiatsepiinijohdannaiset, anksiolyytit
ATC-koodi: N05BA06.

Loratsepaami on bentsodiatsepiini, jonka vaikutusaika on lyhyt tai keskipitkä. Sillä on anksiolyyttisiä, sedatiivisia, nukkuttavia ja lihaksia rentouttavia vaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu loratsepaami imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 2 tunnissa (alue: 0,5-3 tuntia). Hyötyosuus suun kautta otettuna on 90-93 %.

Jakautuminen

Loratsepaamin sitoutumisaste proteiiniin on noin 85-91 %. Iäkkäillä potilailla vapaa fraktio on huomattavasti suurempi. Loratsepaami kulkeutuu selkäydinnesteeseen, missä sen pitoisuus on noin 5-28 % vastaten plasman pitoisuuksia. Se läpäisee istukan, ja vastasyntyneellä pitoisuus plasmassa vastaa suurin piirtein äidin seerumin pitoisuutta. Jakautumisen puoliintumisaika on 20-25 minuuttia (alue: 10,3-42,7) ja jakautumistilavuus on 1,3 l/kg.

Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan kolmen vuorokauden kuluessa.

Metabolia

Loratsepaami metaboloituu pääasiassa maksassa, noin 75-prosenttisesti, ja käy läpi enterohepaattisen uudelleenkierron. Jatkuvalle käytölle ei ole vaikutusta maksan hydroksylaatiokapasiteettiin. Pääasiallinen, inaktiivinen metaboliitti on 3-*O*-fenoliglukuronidi, jonka osuus on 75 %. Vähäisempiä määriä on 6-kloori-4-*O*-kloorifenyyl-2,1-kinatsolinonia sekä loratsepaamin hydroksyloitunutta johdannaista. Kaikki nämä ovat inaktiivisia.

Erittyminen

Pääasiallinen erittymisreitti on munuaisten kautta, 88 %. Ulosteen kautta erittyy pienempi määrä, 7 %. Elimistön kokonaispuhdistuma on 1,1 ml/minuutti/kg.

Loratsepaamin eliminaation puoliintumisaika on 12 tuntia, ja liiallisen kumuloitumisen riski on hyvin pieni. Inaktiivisen glukuronidimetaboliitin eliminaation puoliintumisaika on 12-18 tuntia.

Iäkkäiden potilaiden farmakokineettiset parametrit ovat samanlaiset.

Vaikea-asteisessa maksan vajaatoiminnassa loratsepaamin eliminaation puoliintumisaika kaksinkertaistuu.

Jos munuaisten toiminta on heikentynyt, glukuronidimetaboliitin erittymisnopeus alenee ilman loratsepaamin puoliintumisaajan nousua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen toksisuus / akuutti toksisuus

Suun kautta otetun loratsepaamin akuutit toksisuuskokeet eläimillä eivät tuoneet esiin erityistä herkkyyttä (ks. kohta 4.9 akuutista toksisuudesta ihmisellä).

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

Kroonisissa toksisuuskokeissa tutkittiin suun kautta annettua loratsepaamia rotilla (80 viikkoa) ja koirilla (12 kuukautta). Histopatologiset tutkimukset, silmätutkimukset ja hematologiset tutkimukset sekä elinten toimintakokeet eivät osoittaneet lainkaan muutoksia tai osoittivat vain merkitykseltään vähäisiä muutoksia, joilla ei ollut biologista relevanssia edes suurilla annoksilla.

Ruokatorven laajentumista esiintyi rotilla, joille oli annettu loratsepaamia yli vuoden ajan 6 mg/kg/vuorokausi.

Mutageeninen ja karsinogeeninen potentiaali

Loratsepaamin mutageenisia vaikutuksia ei ole laajasti tutkittu. Tähän mennessä loratsepaamilla tehdyt kokeet ovat kuitenkin olleet negatiivisia. Rotilla ja hiirillä tehdyissä kokeissa ei ole havaittu selkeää karsinogeenista potentiaalia, kun loratsepaamia on annettu suun kautta.

Lisääntymistoksisuus

Loratsepaamin vaikutusta alkion ja sikiön kehittymiseen sekä lisääntymiseen on tutkittu kaneilla, rotilla ja hiirillä. Näistä kokeista ei saatu näyttöä loratsepaamin teratogeenisista vaikutuksista eikä sen aiheuttamista lisääntymishäiriöistä.

Kokeellisista tutkimuksista on saatu näyttöä emojen jälkikasvun käytöshäiriöistä, kun emot olivat altistuneet pitkäaikaisesti bentsodiatsepeineille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Povidoni (K 30)
Krospovidoni, tyyppi A
Maissitärkkelys
Mikrokiteinen selluloosa (E 160)
Natriumitärkkelysglykolaatti, tyyppi A
Polakriiliinika lium
Magnesiumstearaatti (E572)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

0,5 mg: 30 kuukautta
1 mg ja 2,5 mg: 27 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Läpipainopakkaukset OPA/alumiini/PVC/alumiini
Pakkauksessa on 20, 30, 50 tai 60 tablettia.
Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Healthcare Ltd.
Business House, Suite 7, Triq L-Arcisqof Pietru Pace, Victoria (Gozo) VCT 2504,
Malta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Rativor 0,5 mg tabletit: 41380
Rativor 1 mg tabletit: 41379
Rativor 2,5 mg tabletit: 41381

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.02.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rativor 0,5 mg tabletter

Rativor 1 mg tabletter

Rativor 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 0,5 mg lorazepam.

En tablett innehåller 1 mg lorazepam.

En tablett innehåller 2,5 mg lorazepam.

Hjälpämne med känd effekt:

0,5 mg: laktosmonohydrat 34,4 mg per tablett

1 mg: laktosmonohydrat 68,8 mg per tablett.

2,5 mg: laktosmonohydrat 172,0 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Rativor 0,5 mg:

vit, rund tablett med rundad kant. Tablettens diameter är cirka 4,7 mm.

Rativor 1 mg:

vit, rund, platt tablett med fasad kant och mittskåra, märkt med "1.0" på ena sidan. Tablettens diameter är cirka 6,4 mm

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

Rativor 2,5 mg:

vit, rund, platt tablett med fasad kant och mittskåra, med en ungefärlig diameter om 9,1 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rativor är indicerat för symtomatisk korttidsbehandling av ångest och sömnstörningar som beror på ångest, där ångesten är kraftig, handikappande eller extremt påfrestande för personen.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Behandlingens längd bör inte överstiga 4 veckor, inklusive utsättningsperiod. Behandlingsperioden bör inte förlängas utan att behovet av fortsatt behandling har omprövats.

Dosen av lorazepam bör ökas gradvis för att undvika biverkningar. Kvälldosen bör ökas före dagsdoser.

Dosering

Vuxna

Symtomatisk behandling av ångest och sömnproblem orsakade av ångest:

- 0,5 till 2,5 mg per dag uppdelat på flera doser eller som engångsdos på kvällen.

Premedicinering inför diagnostiska procedurer eller kirurgiska ingrepp:

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

Pediatrik population

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

Premedicinering:

Under 6 år:

Barn under 6 års ålder bör inte behandlas med lorazepam.

Ålder 6-12 år:

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

Ålder 13-18 år:

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

Äldre och försvagade patienter

Till äldre och försvagade patienter ska startdosen reduceras med cirka 50 % och doseringen justeras efter patientens behov och tolerans (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

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

Patienter med kronisk andningssvikt

Lägre doser rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

För oral administrering.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Myasthenia gravis.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

Missbruk

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

Tolerans

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

Beroende

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

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

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

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

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

Det kan vara svårt att dessa symtom från de ursprungliga symtom som läkemedlet ordinerades mot. I allvarliga fall kan följande symtom uppstå: derealisation, depersonalisering, ljudöverkänslighet, tinnitus, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet för ljus, buller och fysisk kontakt/perceptoriska förändringar, ofrivilliga rörelser, kräkningar, hallucinationer och kramper. Konvulsioner/krampanfall kan vara vanligare hos patienter med befintlig konvulsiv sjukdom eller patienter som använder andra läkemedel som sänker tröskeln för konvulsioner, som antidepressiva medel.

Risker med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av lorazepam och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma eller dödsfall. På grund av de här riskerna bör en kombination av opioider och sedativa läkemedel som bensodiazepiner som lorazepam endast ordineras för patienter om alternativa behandlingsmöjligheter saknas. Om lorazepam ordineras samtidigt som opioider ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingsvaraktigheten ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas upp noggrant för att upptäcka tecken och symtom på andningssvikt och sedering. Det är därför mycket viktigt att patienten och närstående/vårdare (om det är tillämpligt) är uppmärksamma på denna typ av symtom (se avsnitt 4.5).

Behandlingens längd

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

Patienten skulle informeras när behandlingen inleds om att den kommer att vara tidsbegränsad och förklara exakt hur dosen gradvis minskas när behandlingen avbryts.

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

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

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

Amnesi

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

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

Psykiatriska och paradoxala reaktioner:

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

Muskelsvaghet

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

Särskilda patientgrupper:

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

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

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med akut trångvinkelglaukom.

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

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

Som med alla CNS-depressiva medel kan användning av bensodiazepiner medföra en ökad risk för encefalopati hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Därför är användning hos dessa patienter kontraindicerat.

Vissa patienter som tar bensodiazepiner har utvecklat blodsocker och vissa har haft förhöjda nivåer av leverenzymmer.

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

Hypotoni är en sällsynt biverkning, men försiktighet ska ändå iaktas om bensodiazepiner används för behandling av patienter där ett sänkt blodtryck kan leda till komplikationer i hjärt-kärlsystemet eller cerebrovasculära komplikationer. Detta är särskilt viktigt hos äldre patienter.

Äldre

Lorazepam ska användas med försiktighet till äldre patienter på grund av risken för sedering och/eller muskuloskeletal svaghet som kan öka risken för fallolyckor, med allvarliga följder i denna population. Äldre patienter ska ges en reducerad dos (se avsnitt 4.2).

Denna produkt innehåller laktosmonohydrat.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidigt intag av alkohol bör undvikas.

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

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

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel som bensodiazepiner som lorazepam och opioider ökar risken för sedering, andningssvikt, depression, koma och dödsfall på grund av den additiva CNS-hämmande effekten. Vid samtidig användning ska dosen och behandlingsvaraktigheten för den samtidiga behandlingen begränsas (se avsnitt 4.4).

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

Föreningar som hämmar vissa leverenzymmer (särskilt cytokrom P450) kan öka aktiviteten hos bensodiazepiner. Detta gäller i mindre utsträckning även för bensodiazepiner som endast metaboliseras genom konjugation.

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

Det har rapporterats om markant sedering, ökad salivproduktion och ataxi när lorazepam och klozapin har givits samtidigt.

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

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

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

Muskelavslappnande medel

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor:

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

Graviditet:

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

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

Om produkten av tvingande medicinska skäl administreras i höga doser sent i graviditeten eller under förlossningen kan effekter på det nyfödda barnet förväntas på grund av föreningens farmakologiska effekt. Det omfattar symptom som hypoaktivitet, hypotoni, hypotermi, andningsdepression, apné, matningsproblem och nedsatt metabolisk reaktion på kyla (s.k. "floppy infant syndrome").

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

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

Amning:

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

Fertilitet:

Det finns inga data om hur lorazepam kan påverka fertiliteten hos kvinnor. Hos män har det visats att bensodiazepiner kan orsaka utlösningstörningar och fördröjd orgasm.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.9 Biverkningar

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

<i>Klassificering av organsystem</i>	<i>Mycket vanliga</i> ≥1/10	<i>Vanliga</i> ≥1/100 till <1/10	<i>Mindre vanliga</i> ≥1/1 000 till <1/100	<i>Sällsynta</i> ≥10 000 till <1/1 000	<i>Mycket sällsynta</i> <1/10 000	<i>Okänt antal (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)</i>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>					Leukopeni	Trombocytopeni, agranulocytos, pancytopeni
<i>Immunsystemet</i>						Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner
<i>Endokrina systemet</i>						SIADH
<i>Metabolism och nutrition</i>						Hyponatremi
<i>Psykiska störningar</i> ±		Förvirring, depression, manifestation av depression	Förändring av libido, mindre intensiv orgasm			Hämmingslöshet, eufori, självmordstankar/-försök, paradoxala reaktioner, till exempel ångest, agitation, vanföreställningar, upprördhet, aggressivt beteende (fientlighet, aggression, ilska), sömnstörningar/sömlöshet

<i>Klassificering av organsystem</i>	<i>Mycket vanliga</i> $\geq 1/10$	<i>Vanliga</i> $\geq 1/100$ till $< 1/10$	<i>Mindre vanliga</i> $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$	<i>Sällsynta</i> $\geq 10\ 000$ till $< 1/1\ 000$	<i>Mycket sällsynta</i> $< 1/10\ 000$	<i>Okänt antal</i> (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)
						, sexuell upphetsning, hallucinationer, psykoser
<i>Centrala och perifera nervsystemet ±</i>	Sedering, trötthet, dåsigheit	Ataxi, yrsel		Minskad vakenhet		Förlängd reaktionstid, extrapyramidala symtom, tremor, dysartri/sluddrigt tal, huvudvärk, kramper/anfall, amnesi, koma, försämrad uppmärksamhet/koncentrationsförmåga, balansrubbningsrubbningar
<i>Ögon</i>						Synstörningar (t. ex. diplopi, dimsyn)
<i>Öron och balansorgan</i>						Svindel
<i>Blodkärl</i>						Hypotension, lätt sänkning av blodtrycket

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

± Bensodiazepinernas effekter på CNS är dosberoende, med allvarigare CNS-depression vid höga doser.

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

Beroende/missbruk

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

Ångest, spänningstillstånd, agitation och inre oro kan komma tillbaka i kraftigare form (återfallsfenomen). Andra symtom som har rapporterats efter utsättning av bensodiazepiner är huvudvärk, depression, förvirring, irritabilitet, svettning, dysfori, yrsel, bristande verklighetsuppfattning, beteendestörningar, hyperakusi, domningar och stickningar i lemmarna, överkänslighet för ljus, och beröring, nedsatt perception, ofrivilliga rörelser, illamående, kräkningar, diarré, aptitlöshet, hallucinationer/delirium, kramper/anfall, skakningar, spasmer i buken, muskelsmärta, upprördhet, hjärtklappning, takykardi, panikattacker, yrsel, hyperreflexi, förlust av korttidsminne och hypertermi. Vid kronisk användning av lorazepam hos patienter med epilepsi eller de som tar andra läkemedel som sänker tröskelvärdet för anfall (t.ex. antidepressiva medel) kan abrupt utsättande av lorazepam utlösa mer frekventa anfall. Risken för abstinenssymtom ökar med användningstid och dos. Dessa fenomen kan vanligtvis undvikas genom att dosen minskas gradvis. Det finns indikationer på toleransutveckling när det gäller den sedativa effekten av bensodiazepiner. Det finns risk för missbruk av lorazepam. Risken är störst för patienter med tidigare läkemedels- och/eller alkoholmissbruk.

Rapportering av misstänkta biverkningar:

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

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

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

Behandling:

När det finns en risk för aspiration rekommenderas inte framkallande av kräkningar. Om läkemedlet har intagits nyligen bör man framkalla kräkningar och/eller utföra ventrikeltömning, följt av understödjande behandling, övervakning av vitala tecken och noggrann observation av patienten. Om det inte finns någon fördel med att tömma magen kan aktivt kol vara effektivt för att minska absorptionen. Hypotoni inträffar sällan men kan kontrolleras med noradrenalin. Lorazepam är föga dialyserbart. Lorazepam-glukuronid, som är en inaktiv metabolit, kan vara mycket dialyserbar.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Bensodiazepinderivat, anxiolytika
ATC-kod: N05BA06

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

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

Distribution:

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

Steady-state-plasmakoncentrationer uppnås inom tre dagar.

Metabolism:

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

Eliminering:

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

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

Det finns ingen förändring i de farmakokinetiska parametrarna hos äldre.

Vid svårt nedsatt leverfunktion fördubblas lorazepams elimineringshalveringstid.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid singeldos/akut toxicitet

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

Subkronisk och kronisk toxicitet

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

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

Mutagen och karcinogen potential

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

Reproduktionstoxicitet

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Povidon (K 30)
Krospovidon, typ A
Majsstärkelse
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Natriumstärkelseglykolat typ A
Polakrilinkalium
Magnesiumstearat (E572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

0,5 mg: 30 månader
1 mg och 2,5 mg: 27 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.6 Förpackningstyp och innehåll

Blister tillverkade av OPA/aluminium/PVC/aluminium.
Finns i förpackningar om: 20, 30, 50 eller 60 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Healthcare Ltd.
Business House, Suite 7, Triq L-Arcisqof Pietru Pace, Victoria (Gozo) VCT 2504,
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Rativor 0,5 mg tabletter: 41380

Rativor 1 mg tabletter: 41379

Rativor 2,5 mg tabletter: 41381

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.02.2023