

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lorazepam Orion 1 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg loratsepaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 63,75 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, tasainen, viistoreunainen, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”1” ja vastakkaisella puolella syvä jakouurre. Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisille ahdistuneisuushäiriöiden lyhytaikaiseen hoitoon tai ahdistuneisuusoireiden ja masennusoireisiin liittyvän ahdistuneisuuden lyhytaikaiseen lievitykseen. Lorazepam Orion on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan silloin, kun lääkkeetön hoito ei ole tehonnut ja häiriö on vaikea, toimintakykyä häiritsevä 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. Annosta voidaan suurentaa tarvittaessa. Pitkäaikaista käyttöä ei suositella. Hoito ei yleensä saisi kestää yli 2–4 viikkoa, lääkityksen asteittainen lopettaminen mukaan lukien. Hoitoaika 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 on vain vähän tietoa ja loratsepaami saattaa aiheuttaa riippuvuutta (ks. kohta 4.4).

Hoito lopetetaan asteittain, koska vieroitusoireiden ja rebound-ilmion riski on suurempi äkillisen lopetuksen jälkeen.

Keskimääräinen vuorokausiannos ahdistuneisuuden hoidossa on 2–3 mg jaettuna useampaan osaan annokseen. Vuorokausiannos voi kuitenkin vaihdella 1 mg:sta 7,5 mg:aan. Suurin annos otetaan ennen nukkumaanmenoa.

Ahdistuneisuudesta tai ohimenevästä tilannekohtaisesta stressistä 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 kahteen osaan 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 hengityksinsuffiensi. Näitä potilaita on tarkkailtava säännöllisesti, ja annos on sovitettava huolellisesti potilaan vasteen mukaan. Iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla normaalia/tavanomaista annosta pienennetään 50 % ja annosta muutetaan tarpeen ja sietokyvyn mukaan (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Antotapa

Tabletit otetaan nesteen kera aterioista riippumatta. Jos tabletit otetaan aterian jälkeen, vaikuttavan aineen imeytyminen saattaa hidastua.

4.3 Vasta-aiheet

Lorazepam Orion on vasta-aiheista potilaille, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- uniapneaoireyhtymä
- vaikea hengityksinsuffiensi
- *myasthenia gravis*
- vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lorazepam Orionia ei ole tarkoitettu psykoottisten sairauksien eikä masennushäiriöiden primaarihoitoon eikä sitä saa käyttää monoterapiana masennuspotilaiden hoidossa. Bentsodiatsepiineilla voi olla estoja vähentävä vaikutus ja ne voivat laukaista itsemurhataipumuksia tai pahentaa masennusta masennuspotilailla. Tästä syystä näille potilaille ei pitäisi 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 hengityksinsuffiensiä sairastavien potilaiden hoidossa.

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 veriarytmiat ja maksan toiminta pitää kontrolloida aika ajoin, jos pitkäaikainen hoito on kliinisesti tarpeen.

Bentsodiatsepiinihoidon yhteydessä on raportoitu vakavia anafylaktisia reaktioita. Ensimmäisten tai seuraavien bentsodiatsepiiniannosten jälkeen on ilmoitettu angioedeematapauksia, joita on esiintynyt kielessä, kurkunkannassa tai kurkunpäässä. Joillakin potilailla on lisäksi ollut hengenahdistusta,

tukehtumisen tunnetta tai pahoinvointia ja oksentelua. Joissakin tapauksissa potilaat ovat vaatineet päivystysluonteista hoitoa ja lääkitystä. Jos angioedeema esiintyy kielessä, kurkunkannessa tai kurkunpäässä, se voi johtaa hengitysteiden obstruktion ja mahdollisesti kuolemaan. Bentsodiatsepiineja ei saa antaa potilaille, joilla bentsodiatsepiinihoitoon on aiemmin liittynyt angioedeema.

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.

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).

Hoidon kesto

Lorazepam Orion -hoidon jatkamisen tarve on arvioitava, jos hoito on jatkunut yli neljä viikkoa, ja säännöllisesti sen jälkeen. Hoidon kesto ei saa ylittää 2–3 kuukautta.

Lääkeriippuvuus

Bentsodiatsepiinien käyttö voi johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen. Ahdistuneisuuden lääkehoidon on aina oltava liitännäishoitoa. Hoidon aloituksen, seurannan ja lopetuksen pitää mahdollisuuksien mukaan tapahtua saman lääkärin valvonnassa.

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. Tästä syystä loratsepaamia ei pitäisi määrätä huumeiden käyttäjille eikä alkoholisteille.

Vieroitusoireet

Jos potilaalle kehittyy fyysinen riippuvuus, hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita. Bentsodiatsepiinien käytön lopettamiseen liittyviä oireita ovat päänsärky, 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 alun perin määrättiin, voi olla vaikeaa.

Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakusia, 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 pitäisi lopettaa asteittain.

Amnesia

Bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on raportoitu ohimenevää anterogradista amnesiaa ja muistin heikkenemistä. Anterogradisen amnesian riski on otettava huomioon, jos lääke otetaan päiväsaikaan tai 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 paradoksisikaaliset reaktiot

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

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

Lorazepam Orion -valmisteen ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Lorazepam Orion -valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

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

Alkoholi

Alkoholin käyttöä on vältettävä loratsepaamihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Opioidit:

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

Bentsodiatsepiinien ja euforisoivien kipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisäksi voimistaa euforiaa ja lisätä psykologista riippuvuutta.

Loratsepaamin ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. anksiolyyttien, masennuslääkkeiden, unilääkkeiden / rauhoittavien lääkkeiden, barbituraattien, psykoosilääkkeiden, kouristuksia estävien lääkkeiden, anestesia-aineiden, beetasalpaajien tai sedatiivisten antihistamiinien) ja alkoholin samanaikainen käyttö voi voimistaa keskushermostoa lamaavien aineiden vaikutusta. Näiden lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä on vältettävä niin pitkälti kuin mahdollista, ja jos tarpeen, loratsepaamin annosta on pienennettävä.

Epilepsialääkkeet

Farmakokineettisistä tutkimuksista, joissa selvitettiin bentsodiatsepiinien ja epilepsialääkkeiden mahdollisia yhteisvaikutuksia, on saatu ristiriitaisia tuloksia. Sekä masennusta että lääkeaineen pitoisuuksien nousua on raportoitu, mutta myös tilanteen pysymistä ennallaan.

Samanaikaisesti käytettynä fenobarbitaali voi aiheuttaa additiivisia keskushermostovaikutuksia. Annosta on säädettävä erityisen huolellisesti hoidon alkuvaiheissa.

Haittavaikutukset voivat olla ilmeisempiä hydantoiineja tai barbituraatteja käytettäessä.

Valproaatti voi estää loratsepaamin glukuronidaatiota (seerumin pitoisuus kasvaa: uneliaisuuden riski kasvaa). Käytettäessä loratsepaamia yhdessä valproaatin kanssa loratsepaamin annosta on pienennettävä noin 50 %.

Klotsapiini

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

Muut sedatiivista vaikutusta lisäävät lääkevalmisteet

Sisapridi, lofeksidiini, nabiloni, disulfraami ja lihasrelaksantit – baklofeeni ja titsanidiini. Myös alfasalpaajat tai moksonidiini voivat voimistaa sedatiivista vaikutusta.

Maksaentsyymeihin vaikuttavat yhdisteet

Rifampisiini voi lisätä loratsepaamin metaboliaa.

Verenpainetta alentava vaikutus

Verenpainelääkkeet, verisuonia laajentavat lääkkeet ja diureetit: Verenpainetta alentava vaikutus voimistuu käytettäessä ACE:n estäjiä, alfasalpaajia, angiotensiini II-reseptorin salpaajia, kalsiuminestäjiä, adrenergisten neuronien salpaajia, beetasalpaajia, moksonidiinia, nitraatteja, hydraalatsiinia, minoksidiliä, natriumnitroprussidia ja diureetteja.

Muut yhteisvaikutukset

Loratsepaamin samanaikainen käyttö probenesidin kanssa saattaa aiheuttaa loratsepaamin vaikutuksen nopeampaa alkua tai vaikutuksen pitkittymistä. Tämä johtuu puoliintumisajan pidentymisestä ja kokonaispuhdistuman alentumisesta. Loratsepaamin annosta on pienennettävä noin 50 %, kun loratsepaamia käytetään yhdessä probenesidin kanssa.

Kofeiinin, teofylliinin tai aminofylliinin käyttö voi heikentää bentsodiatsepiinien tehoa, loratsepaami mukaan lukien.

Alkoholi

Loratsepaamia ei saa käyttää alkoholin kanssa. Loratsepaamin ja etanolin samanaikainen käyttö vahvistaa sedatiivista vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ihmisissä havaitut vaikutukset viittaavat siihen, että bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia, jos niitä käytetään raskauden aikana.

Bentsodiatsepiineja ei pidä käyttää raskauden, varsinkaan ensimmäisen ja viimeisen raskauskolmanneksen, aikana. Jos lääkettä määrätään naiselle, joka voi tulla raskaaksi, potilasta on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin lääkkeen käytön lopettamiseksi, mikäli hän suunnittelee tai epäilee raskautta. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa sikiövaurioita, jos niitä käytetään raskauden aikana. Monet tutkimukset viittaavat siihen, että anksiolyyttien, kuten klooridiatsepoksidin, diatsepaamin ja meprobamaatin, käyttöön liittyy suurentunut synnynnäisten epämuodostumien riski. Napanuoraverinäytteet osoittavat, että bentsodiatsepiinit ja niiden glukuronidimetaboliitit siirtyvät ihmisellä istukan kautta sikiöön. Bentsodiatsepiineja ennen synnytystä vähintään useita viikkoja käyttäneiden äitien lapsilla on raportoitu vieroitusoireita postnataalikaudella. Vastasyntyneillä, joiden

äidit ovat käyttäneet bentsodiatsepiineja raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen yhteydessä, on esiintynyt hypoaktiivisuutta, hypotoniaa, hypotermiaa, hengityslamaa, 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.

Imetys

Loratsepaami erittyy ihmisen rintamaitoon ja on havaittu vaikutuksia hoitoa saaneiden naisten rintaruokkimissa vastasyntyneissä/imeväisissä. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Lorazepam Orion -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. Sedaatiota ja kyvyttömyyttä imeä on esiintynyt bentsodiatsepiinia käyttävien imettävien äitien vastasyntyneillä. Imeväisten farmakologisia vaikutuksia (mukaan lukien sedaatio ja ärtyneisyys) täytyy tarkkailla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Loratsepaamilla on kohtalainen tai huomattava vaikutus reaktiokykyyn ja kykyyn suoriutua tarkkuutta vaativista tehtävistä, koska sillä on rauhoittavia, hypnoottisia ja lihaksia rentouttavia vaikutuksia. Lisäksi se saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten raukeutta, uneliaisuutta, ja heitehuimausta. Tämä on otettava huomioon valppautta ja tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä, kuten ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

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

Esiintymistiheys on määritetty seuraavasti: hyvin yleisen ($\geq 1/10$), yleisen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaisen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaisen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaisen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Veri ja imukudos	Harvinainen	Veridyskrasia (trombosytopenia, agranulosytoosi, pansytopenia)
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Yliherkkyysoireet, anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun muutokset
	Hyvin harvinainen	SIADH, hyponatremia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Sekavuus, masennus, piilevän depression paljastuminen
	Melko harvinainen	Libidon muutokset, orgasmien heikentyminen, tunteiden turtuminen
	Hyvin harvinainen	Estottomuus, euforia, itsemurha-ajatukset/-yritykset. Paradoksaaliset reaktiot, mukaan lukien ahdistuneisuus, agitaatio, kiihottuneisuus, vihamielisyys, aggressiivisuus, raivonpuuskat, unihäiriöt/unettomuus, seksuaalinen kiihottuneisuus, hallusinaatiot.
	Tuntematon	Riippuvuus (ks. kohta 4.4)
Hermosto	Hyvin yleinen	Sedaatio, uneliaisuus
	Yleinen	Ataksia, huimaus
	Melko harvinainen	Päänsärky, vireyden heikkeneminen
	Harvinainen	Ohimenevät anterogradinen amnesia tai muistin heikkeneminen

	Hyvin harvinainen	Ekstrapyramidaalioireet, vapina, kierto huimaus, dysartria/epäselvä puhe, kouristukset/kouristuskohtaukset, kooma
Silmät	Melko harvinainen	Näköhäiriöt (mukaan lukien kaksoiskuvat ja näön hämärtyminen)
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Hypotensio, verenpaineen lasku
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Hengityslama, apnea, uniapnean pahentuminen, obstruktiivisen keuhkosairauden pahentuminen
Ruuansulatuselimistö	Melko harvinainen	Pahoinvointi, ruoansulatuskanavan oireet
	Hyvin harvinainen	Ummetus
Maksa ja sappi	Harvinainen	Bilirubiiniarvojen nousu, keltaisuus, maksan transaminaasiarvojen nousu, alkalisen fosfataasin määrän nousu
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Ihoreaktiot
	Hyvin harvinainen	Allergiset ihoreaktiot, alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihashyökkös
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Impotenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus
	Yleinen	Astenia
	Hyvin harvinainen	Hypotermia
	Tuntematon	Lopettamisoireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

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

Oireet

Bentsodiatsepiinien yliannostus ilmenee tavallisesti eriasteisena keskushermoston lamaantumisenä, joka vaihtelee uneliaisuudesta koomaan. Lievän yliannostuksen oireita ovat uneliaisuus, sekavuus ja letargia. Vakavammissa tapauksissa sekä varsinkin silloin, kun potilas on nauttinut myös muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä tai alkoholia, yliannostus voi aiheuttaa ataksiaa, hypotensiota, lihashyppotoniaa, hengityslamaa, tajunnan muutoksia, jotka vaihtelevat uneliaisuudesta syvään koomaan, ja erittäin harvoin kuolemaan.

Hoito

Jos lääkkeen nauttimisesta on kulunut vasta vähän aikaa, hoitona on potilaan oksennuttaminen tai mahahuuhtelu tarpeen mukaan, ja sen jälkeen tukihoido, elintoimintojen seuranta ja potilaan huolellinen tarkkailu. Jos mahalaukun tyhjentämisestä ei ole hyötyä, lääkehielestä 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 OMINAISUUSET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, Bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N05BA06.

Lorazepam Orion on bentsodiatsepiini, jolla on anksiolyyttisiä, sedatiivisia, kouristuksia ehkäiseviä, lihaksia rentouttavia ja hypnoottisia ominaisuuksia.

Vaikutusmekanismi

Bentsodiatsepiinien vaikutusmekanismeja 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.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Loratsepaami on lyhytvaikutteinen bentsodiatsepiini, jonka yleiset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin diatsepaamilla. Sillä on anksiolyyttisiä, sedatiivisia, antikonvulsivisia, lihaksia rentouttavia ja hypnoottisia ominaisuuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Loratsepaami on tehokas anksiolyytti, jonka käyttöön liittyy riippuvuuden ja väärinkäytön vaara. Potilaat, joilla on vaikea-asteinen ahdistuneisuushäiriö, voivat hyötyä lyhytaikaisesta (enintään 2–4 viikkoa kestävästä) loratsepaamihoidosta. Riski-hyötysuhde muuttuu epäedullisemmäksi, kun hoitoa jatketaan, ja negatiiviseksi, jos käyttö jatkuu yli 2–3 kuukauden ajan.

Pediatriset potilaat

Loratsepaamin tehoa ja turvallisuutta lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettaessa loratsepaami imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua lääkkeen annosta.

Eliminaatio

Konjugoitumattoman loratsepaamin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on ihmisellä yleensä noin 12–16 tuntia. Kliinisesti merkittäville pitoisuuksilla n. 90 % loratsepaamista sitoutuu plasman proteiineihin. Loratsepaamin pitoisuudet plasmassa ovat suhteessa annettuun annokseen.

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. Iäkkäillä tutkimushenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa raportoitiin kokonaispuhdistuman vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi, mutta eliminaation puoliintumisajassa ei tapahtunut merkittävää muutosta.

Loratsepaamin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (hepatiitti, alkoholin aiheuttama kirroosi).

Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (lievästä vaikeaan) sairastavilla potilailla tehdyissä farmakokineettisissä kerta-annostutkimuksissa ei loratsepaamin imeytyminen, puhdistuma tai erityis muuttunut 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 farmakokinetiikkaan, mutta poistaa inaktiivista glukuronidia huomattavassa määrin plasmasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta otetulla loratsepaamilla tehdyssä 18 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa ei ilmennyt todisteita mahdollisesta karsinogeenisuudesta rotilla eikä hiirillä. *Drosophila melanogasterilla* tehty tutkimus loratsepaamin mutageenisuudesta osoitti, että loratsepaami 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
Selluloosa, mikrokiteinen
Polakriiliinika lium
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alumiinifoliolevyt, joissa PE-kalvo.

Pakkaus koot: 20, 25, 30, 50 ja 100 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus.

Pakkaus koot: 20, 25, 30, 50 ja 100 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30848

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN PÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.10.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.11.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.10.2022

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 63,75 mg laktosmonohydrat.

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 administreringsätt

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 medicineringen. 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 re-boundfenomen 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.

Pediatrik 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. 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 skall 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.

Ångest 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.

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 och administreringssätt).

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.

Beroende

Användning av bensodiazepiner kan leda till ett fysiskt eller psykologiskt beroende. Farmakologisk behandling av ångest skall alltid vara adjuvant. Behandlingen skall 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 symtom 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.

Amnesi

Övergående anterograd amnesi och försämrade minnesfunktion har rapporterats i samband med användning av bensodiazepiner. Risken för anterograd amnesi bör övervägas om det är sannolikt att läkemedlets verkningsstid 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 skall undvikas vid behandling med lorazepam (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

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 (till exempel 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 iakttas 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 dåsigheit). Lorazepamdosen bör reduceras med ca 50 % när den ges samtidigt med valproat.

Klozapin

Samtidig användning av klozapin och lorazepam kan ge uttalad sedation, ökad salivering och ataxi.

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 totaleclearance. 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 skall inte tas samtidigt med alkohol. Samtidigt bruk av lorazepam och etanol resulterar i ökade sedativa effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Baserat på erfarenhet hos människa anses bensodiazepiner kunna ge medfödda missbildningar när det används under graviditeten.

Bensodiazepiner bör inte användas under graviditet, i synnerhet inte under första och sista trimestern. Om läkemedlet skrivs ut till kvinnor i barnafödande ålder så bör dessa rådaskontakt sin läkare för att avbryta behandlingen om de försöker bli gravida eller misstänker att de kan vara gravida. Kvinnor i fertil ålder skall 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.

Hypoaktivitet, hypotoni, hypotermi, andningsdepression, apné, matningssvårigheter och försämrade metaboliskt svar på kyla 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 bröstmjölk och effekter har noterats hos ammande nyfödda barn vars mödrar behandlas med läkemedlet. Ett övervägande bör göras om amningen skall avbrytas eller om behandlingen bör avbrytas/avstås från genom att fördelar med amning för barnet vägs mot moderns fördelar av fortsatt terapi. Sedering och oförmåga att suga har noterats hos nyfödda barn vars mödrar

tar bensodiazepiner. Nyfödda skall observeras vad gäller farmakologiska effekter (inklusive sedering 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) 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
Psykiska störningar	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	Beroende (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
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar (inklusive diplopi och dimsyn)
Blodkärl	Mycket sällsynta	Hypotension, sänkt blodtryck
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Andningsdepression, apné, försämring av sömnapné, försämring av obstruktiv lungsjukdom
Magtarmkanalen	Mindre	Illamående, symtom från matsmältningskanalen

	vanliga	
	Mycket sällsynta	Förstoppning
Lever och gallvägar	Sällsynta	Förhöjda nivåer av bilirubin, ikterus, förhöjda nivåer av levertransaminas, förhöjd nivå av alkaliskt fosfat
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudreaktioner
	Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner i huden, alopeci
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	Utsättningsyndrom (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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

Symtom

Överdoser 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 ataxi, hypotension, muskelhypotoni, andningsdepression, 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. Hypotension 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. Läs produktinformationen om flumazenil före användning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, 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, antikonvulsiv, muskelrelaxerande 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 plasmakoncentrationerna 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 ackumulering 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 cytochrom 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 ökning 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

Inga belägg för möjlig karcinogenicitet hos råtta eller mus en 18 månader lång studie med lorazepam, som gavs peroralt, förelåg. En studie med *drosophila melanogaster* som undersökte mutageniciteten hos lorazepam visade att denna substans är mutagen inaktiv. I en preimplantatorisk studie på råtta där en lorazepamdos på 20 mg/kg administrerades peroralt observerades ingen nedsatt fertilitet.

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

Strip av aluminiumfolie täckt av PE-film.

Förpackningsstorlekar: 20, 25, 30, 50 och 100 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Aluminium/aluminium blisterförpackning.

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.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30848

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.10.2013
Datum för den senaste förnyelsen: 19.11.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.10.2022