

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Temesta 1 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg loratsepaamia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 67,65 mg laktoosimonohydraattia per 1 mg tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella tunnus 1,0. Halkaisija on noin 6.4 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Ahdistuneisuus psykoottisten tilojen yhteydessä ja vaikea masennus, kun tukihoido on indisoitu.

Leikkausten esilääkitys.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus ja hoidon kesto ovat yksilölliset. Potilaalle tulisi määrätä pienin tehokas annos mahdollisimman lyhyeksi ajaksi. Hoito ei yleensä saisi kestää yli 2 - 3 kuukautta lääkityksen asteittainen lopettaminen mukaan lukien. Hoitoaika ei tule pidentää, ennen kuin hoidon jatkamisen tarve on arvioitu. Hoito lopetetaan asteittain, koska vieroitusoireiden ja rebound-ilmion riski on suurempi äkillisen lopetuksen jälkeen.

Annosta on yleensä pienennettävä tai antoväliä pidennettävä iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla sekä potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai krooninen hengitysinsuffisienssi. Näitä potilaita

on tarkkailtava usein, ja annostus on sovittava huolellisesti potilaan vasteen mukaan. Iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla aloitusannosta pienennetään 50 %:lla ja annostusta muutetaan tarpeen ja sietokyvyn mukaan (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Keskimääräinen vuorokausiannos ahdistuneisuuden hoidossa on 2 - 3 mg useampaan osa-annokseen jaettuna. Vuorokausiannos voi kuitenkin vaihdella 1 - 10 mg:n välillä. Suurin annos tulee ottaa ennen nukkumaanmenoa.

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

Iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla suositusaloitusannos on 1 mg/vrk jaettuna useampaan osa-annokseen; annostus sovitaan vastaamaan potilaan tarvetta ja sietokykyä.

Leikkausten esilääkitykseen suositellaan 2 - 4 mg:n annosta leikkausta edeltävänä iltana ja/tai 1 - 2 tuntia ennen leikkausta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Temesta on kontraindisoitu potilailla, joilla on:

1. Uniapneaoireyhtymä.
2. Vaikea hengitysinsuffiensi.
3. Yliherkkyys bentsodiatsepiineille, loratsepaamille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Temesta ei ole tarkoitettu psykoottisten sairauksien eikä masennushäiriöiden primaarihoitoon eikä sitä pidä käyttää monoterapiana masennuspotilaiden hoidossa. Bentsodiatsepiineilla voi olla disinhiboiva vaikutus ja ne voivat laukaista itsemurhataipumuksia masennuspotilailla.

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

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

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

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

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava usein, ja annostus on näillä potilailla sovittava huolellisesti vasteen mukaan. Näille potilaille voi riittää pienempi annos. Samoja varotoimia tulee noudattaa iäkkäiden ja heikkokuntoisten potilaiden ja kroonista hengitysinsuffiensiä 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 veriarvot ja maksan toiminta tulisi kontrolloida aika ajoin, jos pitkäaikainen hoito on kliinisesti tarpeen.

Bentsodiatsepiinihoitoon liittyen on raportoitu vakavia anafylaktisia reaktioita. Ensimmäisten tai seuraavien bentsodiatsepiini annosten jälkeen on ilmoitettu angioedeematapauksia, joita on esiintynyt kielessä, kurkunkannessa 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 tai myastenia gravis.

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

Olemassa oleva depressio voi paljastua bentsodiatsepiinien käytön aikana.

Temesta-hoidon jatkamisen tarve on arvioitava aika ajoin.

### *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).

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

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

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

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

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

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

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

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

Bentsodiatsepiinit, Temesta mukaan lukien, aiheuttavat additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen, mukaan lukien hengityslaman, kun niitä käytetään samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten opioidien (euforisoivien kipulääkkeiden), alkoholin, barbituraattien, psykoosilääkkeiden, rauhoittavien/unilääkkeiden, anksiolyyttien, masennuslääkkeiden, sedatiivisten antihistamiinien, kouristuksia estävien lääkkeiden tai anestesia-aineiden kanssa (ks. kohta 4.4).

##### **Opioidit**

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

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

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

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

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

Bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa sikiövaurioita, jos niitä käytetään raskauden aikana. Monet tutkimukset viittaavat siihen, että anksiolyyttien, kuten klooridiatsepoksidin, diatsepaamin ja mebromatin, käyttöön liittyy suurentunut synynnäisten 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 saaneet 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

Loratsepaamia on havaittu erittyvän rintamaitoon; tästä syystä loratsepaamia ei tulisi antaa imettäville äideille, ellei arvioitu äidille koitua hyöty ole suurempi kuin lapselle aiheutuva mahdollinen riski. Sedaatiota ja kyvyttömyyttä imeä on esiintynyt bentsodiatsepiinia käyttävien imettävien äitien vastasyntyneillä. Imeväisillä tulee tarkkailla farmakologisia vaikutuksia (mukaan lukien sedaatio ja ärtyneisyys).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Kuten kaikkia keskushermostoa lamaavia lääkkeitä käytettäessä, potilaita tulee varoittaa käyttämästä vaarallisia koneita ja ajamasta moottoriajoneuvoa kunnes tiedetään, ettei Temesta aiheuta potilaassa uneliaisuutta eikä huimausta.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutuksia esiintyy tavallisesti hoidon alussa ja yleensä ne lievittyvät tai häviävät lääkityksen jatkuessa tai annosta pienennettäessä. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

##### Haittavaikutustaulukko

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset ≥ 1/10</b>	<b>Yleiset ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Harvinaiset ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Hyvin harvinaiset &lt; 1/10 000 tai esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
Veri ja imukudos				Veridyskrasia (trombosytopenia, agranulosytoosi, pansytopenia)	
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyysoireet, anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot
Umpieritys					SIADH-oireyhtymä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					Hyponatremia
Psyykkiset häiriöt		Sekavuus, depressio, piilodepression paljastuminen	Unihäiriöt, libidon muutokset, orgasmin heikentyminen		Estottomuus, euforia, itsemurha-ajatukset/-yritys, paradoksaaliset reaktiot, mukaan lukien ahdistus, agitaatio, kiihottuneisuus, vihamielisyys, aggressio, raivo, unihäiriöt/unettomuus, seksuaalinen kiihottuminen, hallusinaatio
Hermosto	Sedaatio, uneliaisuus	Ataksia, huimaus	Vireyden heikkeneminen, emootioiden turtuminen, päänsärky	Ohimenevä anterogradinen amnesia tai muistin heikkeneminen	Ekstrapyramidaalioireet, treemori, dysartria/epäselvä puhe, kouristukset/kohtaukset, kooma, heikentynyt keskittymiskyky, tasapaino- ongelma
Silmät			Näköhäiriöt (mukaan lukien kaksokuvat ja näön hämartyminen)		
Kuulo ja tasapainoelin					Kiertohuimaus
Verisuonisto					Hypotensio, verenpaineen lasku
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					Hengitysoireet, apnea, uniapnean pahentuminen, obstruktiivisen keuhkosairauden pahentuminen
Ruoansulatuselimistö			Pahoinvointi, ruoansulatus- kanavaan kohdistuvat oireet.		Ummetus
Maksa ja sappi				Bilirubiinitason nousu, keltaisuus, maksan transaminaasitason nousu, alkalisen fosfaatin tason nousu.	
Iho ja ihonalainen			Ihoreaktiot		Allergiset ihoreaktiot,

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset ≥ 1/10</b>	<b>Yleiset ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Harvinaiset ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Hyvin harvinaiset &lt; 1/10 000 tai esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
kudos					alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasheikkous			
Sukupuolielimet ja rinnat			Impotenssi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Voimattomuus	Ruokahalun muutokset		Hypotermia, angioedeema

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

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

### Oireet

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

### Hoito

Jos lääkkeen nauttimisesta on kulunut vasta vähän aikaa, hoitona on potilaan oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu tarpeen mukaan, sen jälkeen tukihoido, vitaalitoimintojen seuranta ja potilaan huolellinen tarkkailu. Jos mahalaukun tyhjentämisestä ei ole hyötyä, lääkeliikettä 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 bentsodiatsepiinien yliannostuksen hoidossa sairaalahoitossa olevilla potilailla. Tutustu flumatseniilin tuotetietoihin ennen käyttöä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Neuroosilääkkeet ja rauhoittavat aineet, N05BA06

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

Terveillä koehenkilöillä ei ole todettu lääkkeen liiallista kumuloitumista toistuvassa annostelussa. Loratsepaami metaboloituu pääasiassa konjugoitumalla glukuronihapon kanssa inaktiiviseksi glukuronidiksi. Loratsepaamilla ei ole aktiivisia metaboliitteja.

### Eliminaatio

70 - 75 % annoksesta erittyy glukuronidina virtsaan. Loratsepaami ei hydroksyloidu mainittavasti eikä se myöskään toimi substraattina sytokromi P450 -järjestelmän N-dealkyloiville entsyymeille.

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

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

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta



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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kaliumpolakriliini, magnesiumstearaatti.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytettävä alkuperäisessä pakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/Al-läpipainopakkaus: 30 tai 100.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10299

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. syyskuuta 1990

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8. joulukuuta 1998

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.9.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Temesta 1 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 1 mg lorazepam

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 67,65 mg laktosmonohydrat per 1 mg tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, rund tablett med avfasad kant, med brytskåra på ena sidan och märkt med ”1.0” på den andra. Diameter cirka 6,4 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av ångesttillstånd eller för kortvarig lindring av symtom på ångest eller ångest i samband med depressionssymtom. Temesta är endast indicerat när annan behandling än läkemedel inte har gett effekt och störningen är allvarlig, funktionsnedsättande, eller orsakar oacceptabelt lidande för patienten. Ångest eller spänningar på grund av vardagsstress kräver oftast inte behandling med ångestdämpande medel.

Ångestkomponenten i psykotiska tillstånd och svår depression när adjuvant behandling är indicerad.

Premedicinering inför kirurgi.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering och behandlingstid ska bestämmas individuellt. Lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid ska ordineras. Generellt ska behandlingens längd inte överskrida 2 till 3 månader, inklusive nedtrappning. Behandlingstiden ska inte förlängas utan förnyad utvärdering av patientens behov av fortsatt behandling. Behandlingen ska sättas ut gradvis eftersom risken för utsättningsymtom och reboundfenomen är större efter abrupt utsättning.

I allmänhet behöver äldre eller försvagade patienter, eller patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion eller kronisk andningsinsufficiens, lägre doser eller längre dosintervall. Dessa patienter ska kontrolleras ofta och dosen ska justeras noga efter patientens svar på behandlingen. Till äldre och försvagade patienter ska startdosen reduceras med cirka 50 % och anpassas efter patientens behov och tolerans (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Genomsnittlig daglig dos för behandling av ångest är 2-3 mg uppdelat på flera doser, men den dagliga dosen kan variera mellan 1 och 10 mg. Den största dosen ska tas före sänggåendet.

Vid insomni på grund av ångest eller en tillfällig stressituation kan en daglig engångsdos om 1-2 mg ges, vanligen vid sänggåendet.

Till äldre eller försvagade patienter rekommenderas en startdos på 1 mg/dag uppdelad på flera doser. Dosen ska justeras efter patientens behov och tolerans.

Som premedicinering inför kirurgi rekommenderas 2-4 mg kvällen före operation och/eller 1-2 timmar före operation.

### **4.3 Kontraindikationer**

Temesta är kontraindicerat till patienter med:

1. Sömnapné syndrom
2. Svår andningsinsufficiens
3. Överkänslighet mot bensodiazepiner, lorazepam eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Temesta är inte avsett för primär behandling av psykotisk sjukdom eller depressiva störningar och ska inte användas som enda läkemedel till deprimerade patienter. Bensodiazepiner kan minska hämningar och kan utlösa självmordstankar hos patienter med depression.

#### *Risker vid samtidig användning av opioider*

Samtidig användning av Temesta och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker får sedativa som bensodiazepiner och liknande, t.ex. Temesta, endast förskrivas samtidigt till patienter för vilka andra behandlingsalternativ saknas.

Om beslutet fattas att förskriva Temesta och opioider samtidigt till en patient måste lägsta effektiva dos Temesta ordineras och behandlingstiden vara så kort som möjligt (se även allmänna doseringsrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna måste följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas starkt att läkaren informerar patienterna och deras närmaste att vara uppmärksamma på sådana symtom (se avsnitt 4.5).

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ska kontrolleras ofta och dosen noga justeras efter patientens respons. En lägre dos kan vara tillräcklig för dessa patienter. Samma försiktighetsåtgärder gäller för äldre och försvagade patienter och patienter med kronisk andningsinsufficiens.

Liksom andra CNS-dämpande medel kan bensodiazepiner framkalla encefalopati hos patienter med allvarlig leverinsufficiens.

En del patienter som tar bensodiazepiner har utvecklat trombocytopeni, agranulocytos eller pancytopeni, och förhöjda leverenzymmer har förekommit hos en del. Vid kliniskt behov av långtidsbehandling rekommenderas analys av hematologi och leverfunktion med jämna mellanrum.

Allvarliga anafylaktiska reaktioner har rapporterats vid behandling med bensodiazepiner. Fall av angioödem som drabbar tunga, glottis och larynx har rapporterats hos patienter efter intag av den första eller efterföljande doser bensodiazepiner. Vissa patienter som tar bensodiazepiner har även fått andra symtom som dyspné, kvävningsskänslor eller illamående och kräkningar. I vissa fall har läkemedelsbehandling och akutsjukvård behövts. Om angioödem involverar tunga, glottis eller larynx kan det leda till obstruktion av luftvägarna och eventuell död. Patienter som fått angioödem efter behandling med ett bensodiazepin ska inte behandlas med bensodiazepiner.

Även om hypotension endast har förekommit i sällsynta fall ska bensodiazepiner administreras med försiktighet till patienter hos vilka ett blodtrycksfall skulle kunna leda till kardiovaskulära eller cerebrovaskulära komplikationer. Detta är viktigt särskilt för äldre patienter.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med akut trångvinkelglaukom eller myasthenia gravis.

Ångest kan vara ett symptom på flera andra sjukdomar. Möjligheten ska övervägas att besvären kan vara relaterade till en underliggande fysisk eller psykisk sjukdom för vilken det finns en mer specifik behandling.

Redan befintlig depression kan åter manifesteras under bensodiazepinbehandling.

Behovet av fortsatt behandling med Temesta ska utvärderas med jämna mellanrum.

### *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 få en lägre dos (se avsnitt 4.2).

Användning av bensodiazepiner kan leda till fysiskt och psykiskt beroende. När Temesta används i lämpliga doser för korttidsbehandling av ångest är risken för utveckling av beroende låg. Risken ökar med högre doser och längre behandlingstid och är särskilt hög hos patienter med anamnes på alkoholism eller drogmisbruk samt hos patienter med signifikanta personlighetsstörningar. Förskrivning till personer som missbrukar droger eller alkohol ska därför undvikas.

Om fysiskt beroende utvecklas kan ett abrupt utsättande av behandlingen leda till utsättningssymtom. Symtom som rapporterats efter utsättning av bensodiazepiner är huvudvärk, muskelvärk, ångest, spänning, depression, insomni, rastlöshet, förvirring, irritabilitet, svettningar och reboundfenomen, som innebär att symptomen som ledde till behandling med bensodiazepiner återkommer med högre styrka. Dessa symtom kan vara svåra att skilja från de ursprungliga symtom för vilka läkemedlet ordinerades.

I svåra fall kan följande symtom förekomma: överklighetskänsla, depersonalisering, 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 med redan befintliga krampsjukdomar, eller hos patienter som tar andra läkemedel som sänker tröskeln för krampanfall, t.ex. antidepressiva.

Utsättningssymtom, särskilt mer allvarliga sådana, är vanligare hos patienter som fått höga doser under längre tid. Utsättningssymtom har emellertid också rapporterats efter utsättning av bensodiazepiner som tagits i terapeutiska doser, särskilt om utsättningen skedde abrupt. Eftersom risken för utsättnings-/reboundfenomen är större efter abrupt utsättning ska utsättning av läkemedlet ske gradvis.

Övergående anterograd amnesi eller försämrat minne har rapporterats vid användning av bensodiazepiner. Risken för anterograd amnesi ska övervägas om läkemedlets effekt sannolikt varar längre än den avsedda sömnperioden. Patienten ska se till att få så lång oavbruten sömn att läkemedlets effekt hinner avta (t.ex. 7-8 timmar).

Paradoxala reaktioner som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykosor och opassande beteende har rapporterats i enstaka fall under bensodiazepinbehandling. Sådana reaktioner kan förekomma med större sannolikhet hos barn och äldre. Skulle de uppstå ska behandlingen sättas ut.

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

Bensodiazepiner, däribland Temesta, har en additiv CNS-dämpande effekt, inklusive andningsdepression, när de ges samtidigt med andra CNS-dämpande medel såsom opioider (narkotiska analgetika), alkohol, barbiturater, antipsykotika, sedativa/hypnotika, anxiolytika, antidepressiva, sederande antihistaminer, antiepileptika och anestetika (se avsnitt 4.4).

### Opioider

På grund av den additiva CNS-dämpande effekten ökar samtidig användning av opioider och sedativa såsom bensodiazepiner och liknande, däribland Temesta, risken för sedering, andningsdepression, koma och död. Vid samtidig behandling måste dosen och behandlingstiden begränsas (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av klozapin och lorazepam kan ge betydande sedering, hypersalivation och ataxi.

Samtidig administrering av lorazepam och valproat kan leda till ökad plasmakoncentration och minskad clearance av lorazepam. Vid samtidig administrering med valproat ska lorazepamdosen reduceras med cirka 50 %.

Samtidig administrering av lorazepam och probenecid kan leda till snabbare debut eller längre effekt av lorazepam på grund av förlängd halveringstid och minskad total clearance. Vid samtidig administrering med probenecid måste lorazepamdosen reduceras med cirka 50 %.

Administrering av teofyllin eller aminofyllin kan minska de sederande effekterna av bensodiazepiner, däribland lorazepam.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Bensodiazepiner ska inte användas under graviditet, särskilt inte under första och sista trimestern. Om läkemedlet förskrivs till en fertil kvinna ska hon informeras om att kontakta läkaren för att avbryta behandlingen om hon avser att bli gravid eller misstänker att hon är gravid.

Bensodiazepiner kan orsaka fosterskador om det ges till gravida kvinnor. Flera studier tyder på att anxiolytika som klordiazepoxid, diazepam och meprobamat medför ökad risk för medfödda missbildningar. Hos människa har prover från navelsträngsblod visat att bensodiazepiner och deras glukuronidmetaboliter passerar placenta. Spädbarn vars mödrar tagit bensodiazepiner under flera veckor eller mer före förlossningen har rapporterats uppvisa utsättningsymtom postnatalet. Symtom som hypoaktivitet, hypotoni, hypotermi, andningsdepression, apné, matningsproblem och nedsatt metabol respons på kyla, har rapporterats hos nyfödda barn vars mödrar behandlats med bensodiazepiner under sen graviditet eller under förlossningen.

Glukuronid kan detekteras i urinen hos nyfödda i mer än sju dagar efter födelsen vilket tyder på att nyfödda konjugerar lorazepam långsamt. Glukuronidering av lorazepam kan kompetitivt hämma konjugationen av bilirubin och leda till hyperbilirubinemi hos det nyfödda barnet.

### Amning

Lorazepam har detekterats i bröstmjölk. Det ska därför inte ges till ammande kvinnor, såvida inte den förväntade nyttan för kvinnan överväger den potentiella risken för barnet. Sedering och dålig sugförmåga har förekommit hos nyfödda barn till ammande mödrar som tar bensodiazepiner. Spädbarn som ammas ska observeras avseende farmakologiska effekter (bland annat sedering och irritabilitet).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Liksom för alla patienter som behandlas med CNS-dämpande läkemedel ska patienterna uppmanas att inte använda farliga maskiner eller framföra motorfordon förrän man vet att de inte drabbas av dåsighet eller yrsel av Temesta.

#### 4.8 Biverkningar

I de fall biverkningar inträffar sker det vanligen i början av behandlingen, varpå de oftast minskar eller försvinner helt vid fortsatt behandling eller när dosen reduceras. Biverkningsfrekvensen anges enligt följande princip: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

##### Tabell över biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$ till Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet				Bloddyskrasi (trombocytopeni, agranulocytos, pancytopeni)	
Immunsystemet					Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner.
Endokrina systemet					SIADH
Metabolism och nutrition					Hyponatremi
Psykiska störningar		Förvirring, depression, manifestation av depression	Sömnstörningar, förändrad libido, minskad förmåga till orgasm		Brist på hämningar, eufori, självmordstankar/självmordsförsök, paradoxala reaktioner såsom ångest, agitation, upphetsning, fientlighet, aggression, vrede, sömnstörningar/insomni, sexuell upphetsning, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Sedering, dåsighet	Ataxi, yrsel	Nedsatt vakenhet, känslomässig avtrubning, huvudvärk	Övergående anterograd amnesi eller försämrat minne	Extrapyramidala symtom, tremor, dysartri/sluddrigt tal, konvulsioner/krampanfall, koma, nedsatt uppmärksamhet/koncentration förmåga, balansrubbingar
Ögon			Synstörningar, (såsom diplopi och dimsyn)		
Öron och balansorgan					Vertigo
Blodkärll					Hypotension sänkt blodtryck
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Andningsdepression, apné, försämrad sömnapné, försämrad obstruktiv lungsjukdom
Magtarmkanalen			Illamående, gastrointestinala symtom		Förstoppning

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000 till Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Lever och gallvägar				Förhöjt bilirubin, gulsot, förhöjda levertransaminaser, förhöjt alkaliskt fosfat	
Hud och subkutan vävnad			Hudreaktioner		Allergiska hudreaktioner, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Impotens		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning	Asteni	Aptitförändring		Hypotermi, angioödem

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Vid behandling av överdosering, oavsett läkemedel, ska man alltid ha i åtanke att patienten kan ha tagit flera läkemedel.

#### Symtom

Överdoser av bensodiazepiner visar sig oftast som olika grader av CNS-depression, från dåsighet till koma. I lindrigare fall är symtomen dåsighet, förvirring och letargi. I svårare fall, och i synnerhet om även andra CNS-dämpande läkemedel eller alkohol har intagits, kan symtomen omfatta ataxi, hypotension, hypotoni, andningsdepression, koma i stadium 1 till 3, och i mycket sällsynta fall, död.

#### Behandling

Om läkemedlet intogs nyligen ska kräkning framkallas och/eller ventrikelsköljning utföras vid behov, följt av allmän stödjande vård, övervakning av vitala tecken och noga observation av patienten. Om magsäckstömning inte får effekt kan aktivt kol minska upptaget av läkemedlet. Hypotension är osannolik, men kan i förekommande fall behandlas med noradrenalin.

Lorazepam dialyseras dåligt.

Den inaktiva metaboliten, lorazepamglukuronid, kan vara dialyserbar.

Bensodiazepinantagonisten flumazenil kan vara användbar vid behandling av överdosering hos patienter inlagda på sjukhus. Läs produktinformationen om flumazenil före användningen.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER



## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lugnande medel, N05BA06

Temesta är ett bensodiazepin. Det har ångstdämpande, sederande och sömngivande egenskaper. Bensodiazepinens exakta verkningsmekanism har ännu inte klarlagts, men de tycks ha flera olika mekanismer. Bensodiazepiner utövar sannolikt sina effekter genom att binda till specifika receptorer i olika delar av centrala nervsystemet, och därmed förstärka effekterna av synaptisk eller presynaptisk hämning medierad av gammaaminosmörtsyra eller direkt påverka de mekanismer som genererar aktionspotential.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Temesta absorberas snabbt och så gott som fullständigt när det ges peroralt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 2 timmar efter administrering. Halveringstiden i elimineringsfasen för okonjugerat lorazepam i human plasma är cirka 12-16 timmar. Vid kliniskt relevanta koncentrationer är lorazepam till cirka 90 % bundet till plasmaproteiner. Plasmanivån av lorazepam är proportionell mot den givna dosen.

### Distribution

Ingen omfattande ackumulering av läkemedlet har observerats hos friska försökspersoner som fått upprepade doser. Lorazepam metaboliseras främst genom konjugering med glukuronsyra och omvandling till inaktiv glukuronid. Det har inga aktiva metaboliter.

### Eliminering

70-75 % av dosen utsöndras i form av glukuronid i urinen. Lorazepam hydroxyleras inte i någon större utsträckning och är inte heller substrat till N-dealkyleringsenzymerna i cytokrom P450-systemet.

Ålder har ingen kliniskt signifikant effekt på lorazepams kinetik. I en studie rapporterades en statistiskt signifikant minskning av total clearance hos äldre patienter, men halveringstiden i elimineringsfasen påverkades inte signifikant.

Ingen förändring av clearance av lorazepam rapporterades hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (hepatit, alkoholinducerad cirros).

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Studier av farmakokinetiken vid engångsdoser till patienter med njurinsufficiens från lindrig till svår nedsättning till njursvikt har inte visat på några signifikanta förändringar av absorption, clearance eller utsöndring av lorazepam. Eliminering av den inaktiva glukuronidmetaboliten var betydligt nedsatt. Reducerad eliminering av lorazepam, med åtföljande förlängd halveringstid, rapporterades efter subkronisk administrering i en studie av två patienter med kronisk njursvikt. Hemodialys har inte någon signifikant effekt på farmakokinetiken hos intakt lorazepam men avlägsnar betydande mängder av den inaktiva glukuroniden från plasma.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en 18-månadersstudie av peroralt lorazepam givet till råttor och mus fann man inte några belegg för en karcinogen potential. En studie av den mutagena effekten av lorazepam på *Drosophila melanogaster* visade att detta ämne inte var mutagent. I en preimplantationsstudie på råttor som fick peroralt lorazepam i dosen 20 mg/kg sågs ingen försämrad fertilitet.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kaliumpolakrilin, magnesiumstearat

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/aluminiumblister: 30 eller 100.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10299

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 september 1990

Datum för den senaste förnyelsen: 08 december 1998

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

24.9.2020