

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lorazepam Orifarm 1 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg loratsepaamia.

Apuaine: 28,0 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, jakourteellinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä L1. Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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-ilmiön 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 hengitysinsuffiensi. Näitä potilaita on tarkkailtava usein, ja annostus on sovitettava huolellisesti potilaan vasteen mukaan. Iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla normaalia/tavanomaista annosta pienennetään 50 %:lla ja annostusta muutetaan tarpeen ja sietokyvyn mukaan.

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 sovitetaan 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

Lorazepam Orifarm on kontraindisoitu potilailla, joilla on:

- uniapneaoireyhtymä
- vaikea hengitysinsuffiensi
- tunnettu yliherkkyys bentsodiatsepiineille, mukaan lukien Lorazepam Orifarm -tabletit tai niiden ainesosat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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 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.

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.

Lorazepam Orifarm -hoidon jatkamisen tarve on arvioitava aika ajoin.

Bentsodiatsepiinien käyttö voi johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen. Kun Lorazepam Orifarm -valmistetta 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 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 alunperin 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 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.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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 Raskaus ja imetys

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 synnyntäisten 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.

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 koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset (>1/10), yleiset (>1/100, <1/10), melko harvinaiset (>1/1000, <1/100), harvinaiset (>1/10 000, <1/1000), hyvin harvinaiset (<1/10 000).

Veri ja imukudos	Harvinaiset	Veridyskrasia (trombosytopenia, agranulosytoosi, pansytopenia)
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinaiset	Yliherkkyysoireet, anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot,
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinaiset	SIADH-oireyhtymä, hyponatremia, hypotermia
Hermosto	Hyvin yleiset	Sedaatio, uupumus, uneliaisuus
	Yleiset	Ataksia, sekavuus, depressio, piilodepression paljastuminen, huimaus
	Melko harvinaiset	Päänsärky, vireyden heikkeneminen, emootioiden turtuminen, unihäiriöt
	Harvinaiset	Ohimenevä anterogradinen amnesia tai muistin heikkeneminen
	Hyvin harvinaiset	Ekstrapyramidaalioireet, treemori, kierto- ja huimaus, dysartria/epäselvä puhe, kouristukset/kohtaukset, estottomuus, euforia, kooma, itsemurha-ajatukset/yritys.

		Paradoksaaliset reaktiot mukaan lukien ahdistus, agitaatio, kiihottuneisuus, vihamielisyys, aggressio, raivo, unihäiriöt/unettomuus, seksuaalinen kiihottuminen, hallusinaatiot.
Silmät	Melko harvinaiset	Näköhäiriöt (mukaan lukien kaksoiskuvat ja näön hämärtyminen)
Verisuonisto	Hyvin harvinaiset	Hypotensio, verenpaineen lasku
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinaiset	Hengitysdepressio, apnea, uniapnean pahentuminen, obstruktiivisen keuhkosairauden pahentuminen
Ruuansulatus-elimistö	Melko harvinaiset	Pahoinvointi, ruoansulatuskanavaan kohdistuvat oireet, ruokahalun muutokset
	Hyvin harvinaiset	Ummetus
Maksa ja sappi	Harvinaiset	Bilirubiinitason nousu, keltaisuus, maksan transaminaasitason nousu, alkalisen fosfataasin tason nousu
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinaiset	Ihoreaktiot
	Hyvin harvinaiset	Allergiset ihoreaktiot, alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Lihasjeikkous, voimattomuus
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Libidon muutokset, impotenssi, orgasmin heikentyminen

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. Vakavammissa 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, lääkehiilestä 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 sairaalahoidossa olevilla potilailla. Tutustu flumatseniilin tuotetietoihin ennen käyttöä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Neuroosilääkkeet ja rauhoittavat aineet, N05BA06

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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.

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

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

Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (lievästä vaikeaan) sairastavilla potilailla tehdyssä farmakokineettisissä kerta-annostutkimuksissa ei ole ilmoitettu loratsepaamin imeytymisen, puhdistuman tai erityksen muuttuneen merkittävästi. Inaktiivisen glukuronidin eliminaatio oli merkittävästi hidastunut. Annettaessa loratsepaamia subkroonisesti kahdelle kroonista munuaisinsuffiensiassa sairastavalle potilaalle todettiin eliminaation heikkenemistä ja siihen liittyvää puoliintumisaikojen 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 melanogasterilla* tehty tutkimus loratsepaamin mutageenisuudesta osoitti, että tämä aine on mutaatioiden suhteen inaktiivinen. Rotilla tehdyssä preimplantaatiotutkimuksessa, jossa suun kautta annettava loratsepaamiannos oli 20 mg/kg, ei todettu hedelmällisyyden heikkenemistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkauskoot:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23188

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.09.2008