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: laktoosi.
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 tukihoito 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. Hoitoaikaa 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

hengitysinsuffisienssi. Näitä potilaita on tarkkailtava usein, ja annostus on sovitettava 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 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

Temesta on kontraindisoitu potilailla, joilla on:
1. Uniapneaoireyhtymä.
2. Vaikea hengitysinsuffisienssi.
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 pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

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

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 hengitysinsuffisienssia 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 obstruktioon 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 psyykkinen 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, 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.

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 kehotettava 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 mebromaatin, 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 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 koituva 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 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 (≥ 1/10), yleiset (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (≥ 1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	**Hyvin yleiset ≥ 1/10**	**Yleiset ≥ 1/100 – < 1/10**	**Melko harvinaiset ≥ 1/1 000 – < 1/100**	**Harvinaiset ≥ 1/10 000 – < 1/1 000**	**Hyvin harvinaiset < 1/10 000 tai esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)**
Veri ja imukudos				Veridyskrasia (trombosytopenia, agranulosytoosi, pansytopenia)	
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyysreaktiot, 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, hallusinaatiot
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 kaksoiskuvat ja näön hämärtyminen)		
Kuulo ja tasapainoelin					Kiertohuimaus
Verisuonisto					Hypotensio, verenpaineen lasku
Hengityselimet, rintakehä ja					Hengitysdepressio, apnea, uniapnean pahentuminen,

Elinjärjestelmä	**Hyvin yleiset ≥ 1/10**	**Yleiset ≥ 1/100 – < 1/10**	**Melko harvinaiset ≥ 1/1 000 – < 1/100**	**Harvinaiset ≥ 1/10 000 – < 1/1 000**	**Hyvin harvinaiset < 1/10 000 tai esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)**
välikarsina					obstruktiivisen keuhkosairauden pahentuminen
Ruoansulatuselimistö			Pahoinvointi, ruoansulatus-kanavaan kohdistuvat oireet.		Ummetus
Maksa ja sappi				Bilirubiinitason nousu, keltaisuus, maksan transaminaasitason nousu, alkalisen fosfataasin tason nousu.	
Iho ja ihonalainen kudos			Ihoreaktiot		Allergiset ihoreaktiot, 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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 lääkkeitä.

Oireet
Bentsodiatsepiinien yliannostus ilmenee tavallisesti eriasteisena keskushermoston lamaantumisena 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 tukihoito, 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 bentsodiatsepiinin yliannostuksen hoidossa sairaalahoidossa 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 merkitsevästi, mutta eliminaation puoliintumisajassa ei tapahtunut merkittävää muutosta.

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

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 munuaisinsuffisienssia 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 Kestoaika

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

18.1.2019