

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Temesta 1 mg tabletten  
Temesta 2,5 mg tabletten  
Temesta Expidet 1,0 mg lyophilisaten voor oraal gebruik  
Temesta Expidet 2,5 mg lyophilisaten voor oraal gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Temesta 1 mg: elke tablet bevat 1 mg lorazepam.  
Temesta 2,5 mg: elke tablet bevat 2,5 mg lorazepam.  
Temesta Expidet 1,0 mg: elk lyophilisaat voor oraal gebruik bevat 1 mg lorazepam.  
Temesta Expidet 2,5 mg: elk lyophilisaat voor oraal gebruik bevat 2,5 mg lorazepam.

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet Temesta 1 mg bevat 67,65 mg lactose.  
Elke tablet Temesta 2,5 mg bevat 132,925 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Temesta: tabletten. Orale toediening.  
Temesta Expidet: lyophilisaten voor oraal gebruik (snel oplossende tabletten). Orale toediening.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

1. Behandeling van angststoornissen of, op korte termijn, onderdrukking van angstsymptomen of van angst die geassocieerd is met de symptomen van een depressie.

Temesta/Temesta Expidet is alleen aangewezen als de stoornis niet op een niet-medicamenteuze behandeling heeft gereageerd en als ze ernstig of invaliderend is of ondraaglijk voor de patiënt. Angst en spanning in verband met dagelijkse stress vereisen doorgaans geen behandeling met een anxiolyticum.

2. Behandeling van de angstcomponent bij psychotische toestanden en ernstige depressies, indien een adjuvante therapie is aangewezen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering en de behandelingsduur moeten aan de individuele patiënt worden aangepast op basis van de symptomen en de onderliggende aandoening. Het risico op afhankelijkheid kan toenemen naarmate de dosis en de behandelingsduur toenemen, daarom dient de laagste effectieve dosis te worden voorgeschreven voor de kortste duur en dient de noodzaak van voortgezette behandeling regelmatig opnieuw te worden beoordeeld (zie rubriek 4.4).

Plotse stopzetting of snelle verlaging van de dosering van lorazepam na voortgezet gebruik kan ontwenningreacties bespoedigen die levensbedreigend kunnen zijn, en/of een reboundfenomeen veroorzaken; daarom dient het geneesmiddel geleidelijk te worden stopgezet of de dosering te worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

#### Behandelduur

Over het algemeen mag de behandeling, met inbegrip van de afbouwperiode, niet langer dan 2 à 3 maanden duren. De behandeling mag niet worden verlengd zonder dat de noodzaak voor verdere behandeling werd nagegaan.

#### Dosering

De gemiddelde dagelijkse dosis voor de behandeling van angst bedraagt 2 à 3 mg, gespreid over meerdere innamen. De dagelijkse dosis kan echter variëren tussen 1 en 10 mg. De hoogste dosis moet voor het slapengaan ingenomen worden.

#### *Oudere of verzwakte patiënten*

In het algemeen wordt bij oudere of verzwakte patiënten een aanvangsdosis van 1 of 2 mg/dag, gespreid over meerdere innamen, aanbevolen. De dosis kan dan worden aangepast volgens noodzaak en tolerantie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

#### *Patiënten met een verstoorde lever- of nierfunctie*

Bij patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie of met een verminderde nierfunctie, moet de dosis zorgvuldig worden aangepast in functie van hun reacties. Een verlaagde dosering is mogelijk voldoende bij deze patiënten.

#### *Chronische respiratoire insufficiëntie*

Patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie hebben doorgaans een lagere of minder frequente dosering nodig. Deze patiënten moeten nauwgezet worden gevolgd en de dosering moet zorgvuldig worden aangepast overeenkomstig de reactie van de patiënt.

#### Wijze van toediening

De klassieke Temesta tabletten worden doorgeslikt met water; dit is niet nodig voor de Temesta Expidet tabletten.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Slaap-apnoesyndroom.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Overgevoeligheid voor lorazepam, voor benzodiazepinen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulstoffen.
- Myasthenia gravis.
- Ernstige leverinsufficiëntie.

Temesta/Temesta Expidet is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar, behalve wanneer zijn gebruik beperkt is tot zeldzame specifieke indicaties, na beslissing en onder toezicht van een specialist (neuropediater of psychiater).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Pediatrische patiënten

Het is aan te raden om Temesta/Temesta Expidet niet toe te dienen aan kinderen jonger dan 12 jaar. Het gebruik van Temesta/Temesta Expidet bij kinderen jonger dan 6 jaar is beperkt tot zeldzame specifieke indicaties, na de beslissing en onder het toezicht van een specialist (neuropediater of psychiater).

Men dient regelmatig na te gaan of het nodig is de behandeling met Temesta/Temesta Expidet voort te zetten. Een langdurige behandeling of een behandeling met hoge doses benzodiazepinen moet altijd geleidelijk afgebouwd worden.

Benzodiazepinen kunnen een niet-gediagnosticeerde depressie maskeren. Temesta/Temesta Expidet is niet de eerste keuze behandeling van psychotische of depressieve stoornissen, en het mag bij depressieve patiënten niet alleen gebruikt worden, zonder een aangepaste antidepressieve behandeling. Benzodiazepinen kunnen bij deze patiënten een ontremmend effect hebben en zelfmoordneigingen vrijmaken. Tijdens een behandeling met benzodiazepinen, lorazepam inbegrepen, kan een vooraf bestaande depressie tot uiting komen of verergeren.

Bij patiënten bij wie de angst geassocieerd is aan een depressie, moet men rekening houden met een mogelijke zelfmoordpoging. Aan deze patiënten mogen geen grote hoeveelheden Temesta/Temesta Expidet voorgeschreven worden.

Angst kan een symptoom van verschillende andere aandoeningen zijn. Men dient er rekening mee te houden dat de klacht verband kan houden met een andere onderliggende fysieke of psychiatrische aandoening waarvoor een meer specifieke behandeling bestaat.

Er moet op gewezen worden dat bij patiënten, bij wie naast angst ook gastro-intestinale of cardiovasculaire aandoeningen bestaan, er geen significant gunstig effect op de gastro-intestinale of cardiovasculaire component werd aangetoond met Temesta/Temesta Expidet.

Het plots stopzetten van een behandeling met benzodiazepinen kan epileptische aanvallen uitlokken bij een epilepsiepatiënt; voorzichtigheid is dan ook geboden.

Bij behandeling van patiënten met een nauwehoekglaucoom is de nodige omzichtigheid vereist.

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie moeten nauwgezet gevolgd worden en de dosering moet zorgvuldig aangepast worden naargelang hun reacties. Bij deze patiënten kan een lagere dosering volstaan.

Deze zelfde voorzorgsmaatregelen gelden ook bij oudere of verzwakte patiënten die een hogere gevoeligheid voor de effecten van lorazepam kunnen vertonen. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van lorazepam bij ouderen vanwege het risico op sedatie en/of skeletspierzwakte waardoor het risico op vallen verhoogd kan zijn, met ernstige gevolgen in deze populatie. Aan oudere patiënten dient een verlaagde dosis te worden gegeven (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening)

Zoals met alle geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel remmen, kan het gebruik van benzodiazepinen een hepatische encefalopathie veroorzaken of verergeren; lorazepam moet derhalve voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en/of encefalopathie (zie 4.3 Contra-indicaties).

Voorzichtigheid is geboden in geval van gebruik van lorazepam bij patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie (zoals chronisch-obstructief longlijden, slaap-apnoesyndroom). Het gebruik van benzodiazepinen, lorazepam inbegrepen, kan een potentieel dodelijke ademhalingsdepressie veroorzaken.

Risico bij het gelijktijdig gebruik van opioïden:

Het gelijktijdig gebruik van lorazepam en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Omwille van deze risico's, moet het gelijktijdig voorschrijven van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of opioïd-gerelateerde geneesmiddelen beperkt worden tot patiënten voor wie er geen andere behandelingsopties mogelijk zijn. Als wordt besloten om lorazepam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn (zie ook de algemene aanbevelingen omtrent dosering in rubriek 4.2). Patiënten moeten nauwlettend worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van een ademhalingsdepressie en sedatie. In deze context wordt het ten zeerste aangeraden om patiënten en hun verzorgers (indien aanwezig) te informeren om alert te zijn op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties werden gerapporteerd na gebruik van benzodiazepines. Gevallen van angio-oedeem met effect op de tong, de glottis en de larynx werden gerapporteerd bij patiënten na een eerste toediening of na herhaalde toediening van benzodiazepines.

Enkele patiënten die benzodiazepines namen, vertoonden bijkomende symptomen zoals dyspnee, occlusie van de keel, misselijkheid en braken.

Enkele patiënten moesten een medische spoedbehandeling ondergaan.

Indien het angio-oedeem effect heeft op de tong, de glottis of de larynx kan een obstructie van de ademhalingswegen ontstaan die mogelijk fataal is.

Patiënten die een angio-oedeem ontwikkeld hebben na een behandeling met benzodiazepines mogen deze nooit meer innemen.

Sommige patiënten hebben tijdens een behandeling met benzodiazepinen bloeddyscrasie ontwikkeld; bij andere patiënten werd een stijging van de leverenzymen waargenomen. Indien een langdurige behandeling klinisch noodzakelijk wordt geacht, zijn regelmatige bloed- en leverfunctieonderzoeken aanbevolen.

Een behandeling met benzodiazepinen kan gepaard gaan met een verminderd geheugen of met een voorbijgaande anterograde amnesie. Als Temesta/Temesta Expidet gebruikt wordt ter behandeling van slapeloosheid als gevolg van angst, dan moet men rekening houden met het risico op anterograde amnesie, wanneer de duur van het effect van het product waarschijnlijk langer zal zijn dan de voorziene slaapperiode. Patiënten moeten er zeker van zijn dat ze een periode van ononderbroken slaap hebben die voldoende is om het effect van het geneesmiddel te laten verdwijnen (bv. 7 à 8 uur).

Tijdens een behandeling met benzodiazepinen werden soms paradoxale reacties gemeld zoals agitatie, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, woede aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen of een onaangepast gedrag. Dergelijke reacties komen vaker voor bij kinderen en bij bejaarden. Als ze optreden dient de behandeling te worden stopgezet.

Hoewel tijdens een behandeling met benzodiazepinen hypotensie slechts zelden voorkomt, is bij de behandeling van patiënten bij wie een bloeddrukdaling tot cardiovasculaire of cerebrovasculaire complicaties zou kunnen leiden, toch de nodige omzichtigheid vereist. Dit is vooral belangrijk bij oudere patiënten.

De Temesta tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### *Tolerantie*

Er zijn aanwijzingen dat er tolerantie voor de sedatieve effecten van benzodiazepinen ontstaat.

#### *Afhankelijkheid*

Het gebruik van benzodiazepinen, lorazepam inbegrepen, kan tot lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid leiden.

Als Temesta/Temesta Expidet in de aangepaste doses en gedurende een korte periode voor de behandeling van angst gebruikt wordt, dan is het risico op afhankelijkheid klein. Het risico op afhankelijkheid neemt toe met een hogere dosis en een langere behandelingsduur. Het is nog groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholisme of geneesmiddelenmisbruik en bij patiënten met belangrijke persoonlijkheidsstoornissen. Om die reden dient het gebruik van Temesta/Temesta Expidet vermeden te worden bij patiënten die aan alcohol of geneesmiddelen verslaafd zijn.

Over het algemeen mogen benzodiazepinen enkel voor korte periodes (bv. 2 tot 4 weken) voorgeschreven worden. Een langdurige ononderbroken gebruik van lorazepam is niet aangewezen.

#### *Ontwenningreacties*

Ontwenningverschijnselen (zoals rebound-insomnia) kunnen voorkomen na het stopzetten van een behandeling met aanbevolen doses, zelfs al na één week behandeling. Ontwenningverschijnselen, en vooral de meer ernstige, komen vaker voor bij patiënten die gedurende een lange periode met hoge doses behandeld werden. Ontwenningverschijnselen zijn nochtans ook gemeld na de stopzetting van een voortgezette behandeling met benzodiazepinen in therapeutische doses, vooral als de behandeling plots gestaakt wordt. Aangezien het risico op ontwenning-/rebound-verschijnselen groter is als de behandeling abrupt wordt stopgezet, dient de behandeling geleidelijk afgebouwd te worden.

Abrupte stopzetting of snelle verlaging van de dosering van lorazepam na voortgezet gebruik kan ontwenningreacties bespoedigen, hetgeen levensbedreigend kan zijn. Deze kunnen variëren van lichte dysforie en insomnia tot een ernstig syndroom, hetgeen buik- en spierkrampen, braken, zweten, tremor en convulsies kan omvatten. Ernstiger acute ontwenningverschijnselen en -symptomen, waaronder levensbedreigende reacties, waren delirium tremens, depressie, hallucinaties, manie, psychose, insulten en suïcidaliteit. Convulsies/insulten kunnen vaker optreden bij patiënten met reeds bestaande convulsieve aandoeningen of bij patiënten die andere geneesmiddelen innemen die de convulsiedrempel verlagen, zoals antidepressiva.

De volgende symptomen werden ook beschreven: hoofdpijn, angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid, reboundfenomeen, dysforie, duizeligheid, derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, tinnitus, gevoelloosheid en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en fysiek contact/perceptuele veranderingen, onwillekeurige bewegingen, nausea, verlies van eetlust, diarree, paniekaanvallen, myalgie/spierpijn, agitatie, hartkloppingen, tachycardie, vertigo, hyperreflexie, kortetermijngeheugenverlies en hyperthermie.

Reboundfenomeen: De symptomen die hebben geleid tot de behandeling met benzodiazepinen komen op een uitgesprokenere manier terug. Deze symptomen kunnen moeilijk te onderscheiden zijn van de oorspronkelijke symptomen waarvoor het geneesmiddel werd voorgeschreven.

#### *Geneesmiddelenmisbruik*

Lorazepam kan tot misbruik leiden. Patiënten met een specifiek risico zijn degenen met een voorgeschiedenis van geneesmiddelen- en/of alcoholmisbruik.

Geneesmiddelenmisbruik is een bekend risico bij benzodiazepinen, en patiënten dienen dienovereenkomstig gecontroleerd te worden wanneer ze lorazepam krijgen. Benzodiazepinen kunnen tot misbruik leiden. Er zijn meldingen geweest van aan een overdosis gerelateerde sterfgevallen wanneer benzodiazepinen worden misbruikt in combinatie met andere CZS-depressiva, waaronder opioïden, andere benzodiazepinen, alcohol en/of illegale stoffen. Met deze risico's dient bij het voorschrijven of verstrekken van lorazepam rekening te worden gehouden. Om deze risico's te verkleinen dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en patiënten dienen te worden geadviseerd over de juiste manier van bewaren en weggooien van ongebruikt geneesmiddel om misbruik te voorkomen (bijv. door vrienden en familieleden).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De sedatieve effecten van benzodiazepinen kunnen versterkt worden als ze gelijktijdig toegediend worden met andere middelen die het centrale zenuwstelsel remmen, zoals alcohol, barbituraten, antipsychotica, sedativa/hypnotica, anxiolytica, antidepressiva, narcotische analgetica, sederende antihistaminica, anti-epileptica en anaesthetica.

#### **Opioïden:**

Gelijktijdig gebruik van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of opioïd-gerelateerde geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden als gevolg van het additief depressieve effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van het gelijktijdige gebruik moeten beperkt worden (zie rubriek 4.4).

Er werden gevallen gemeld van overmatige stupor, een significante vermindering van de ademhalingsfrequentie en, bij één patiënt, van hypotensie na simultane toediening van lorazepam en loxapine.

Er werden gevallen gemeld van uitgesproken sedatie, overmatige speekselvloed en ataxie na gelijktijdige toediening van lorazepam en clozapine.

Het gelijktijdige gebruik met valproïnezuur verhoogt het risico op psychotische reacties. De gelijktijdige toediening van lorazepam en valproïnezuur kan tot een verhoging van de plasmaconcentraties en een verlaging van de klaring van lorazepam leiden, waardoor de dosis van lorazepam met 50% verminderd dient te worden.

Het gelijktijdige gebruik van lorazepam en probenecid kan, als gevolg van de verlenging van de halveringstijd en de vermindering van de totale klaring, een snellere of verlengde werking van lorazepam veroorzaken. De doses lorazepam zullen ongeveer gehalveerd moeten worden in geval van gelijktijdige toediening met probenecid.

Middelen die bepaalde leverenzymen remmen (meer bepaald de cytochromen P450) kunnen de werking van benzodiazepinen versterken.

Theofylline is een antagonist van de benzodiazepinen. De toediening van theofylline of aminofylline kan de kalmerende effecten van benzodiazepinen, lorazepam inbegrepen, verminderen.

Er werden tijdens een behandeling met Temesta/Temesta Expidet geen interacties met laboratoriumtesten waargenomen of gemeld.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Benzodiazepinen, lorazepam inbegrepen, mogen niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, vooral niet in het eerste en het laatste trimester. Als het geneesmiddel wordt voorgeschreven aan een vrouw van vruchtbare leeftijd, moet ze gewaarschuwd worden dat ze haar arts moet contacteren om de behandeling stop te zetten als ze zwanger wil worden of vermoedt zwanger te zijn.

Verskillende studies laten een verhoogd risico op congenitale misvormingen in verband met het gebruik van benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap vermoeden.

Stalen van navelstrengbloed tonen aan dat benzodiazepinen en hun glucuronidemetabolieten de menselijke placenta passeren. Het staat vast dat zuigelingen van moeders die gedurende verscheidene weken of langer voor de bevalling benzodiazepinen hebben gekregen, in de postnatale periode ontweningsverschijnselen kunnen vertonen. Pasgeborenen van moeders die in de late fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling benzodiazepinen hebben ingenomen, kunnen eveneens symptomen vertonen zoals hypoactiviteit, hypotonie, hypothermie, respiratoire depressie, apnoe, voedingsproblemen en een verminderde metabole reactie op lage temperaturen.

Bij pasgeborenen blijkt de conjugatie van lorazepam langzamer te verlopen. Het glucuronide kan gedurende meer dan zeven dagen in de urine worden aangetoond. De glucuronidatie van lorazepam kan de conjugatie van bilirubine remmen met hyperbilirubinemie bij de pasgeborenen tot gevolg.

##### Borstvoeding

Lorazepam werd in de moedermelk gevonden. Temesta/Temesta Expidet mag bijgevolg niet toegediend worden aan vrouwen die borstvoeding geven, tenzij de arts van oordeel is dat de te verwachten voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor het kind.

Zuigelingen van zogende moeders die benzodiazepinen innemen kunnen sedatie en onmogelijkheid tot zuigen vertonen. Zuigelingen van zogende moeders moeten onder toezicht blijven wat betreft de farmacologische effecten (met inbegrip van sedatie en prikkelbaarheid).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Net zoals alle patiënten die geneesmiddelen met een remmend effect op het centrale zenuwstelsel gebruiken moeten patiënten die lorazepam gebruiken ervoor gewaarschuwd worden dat ze geen gevaarlijke machines mogen bedienen of voertuigen mogen besturen tot vast staat dat ze niet slaperig of duizelig worden van Temesta/Temesta Expidet. Patiënten moeten worden ingelicht dat, aangezien de tolerantie voor alcohol en andere producten met een remmende werking op het centrale zenuwstelsel onder invloed van Temesta/Temesta Expidet wordt verlaagd, het gebruik van deze producten vermeden of beperkt moet worden.

Men moet er rekening mee houden dat de oplettendheid mogelijk verminderd is wanneer patiënten na de inname van benzodiazepinen niet lang genoeg geslapen hebben.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Eventuele bijwerkingen worden gewoonlijk in het begin van de behandeling met benzodiazepinen waargenomen. Ze worden in het algemeen minder ernstig of verdwijnen bij voortzetting van de behandeling of verlaging van de dosis.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ )

Zeer zelden ( $<1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

##### ***Bloed-en lymfestelselaandoeningen:***

*Niet bekend*

Bloeddyscrasie, met inbegrip van trombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie.

##### ***Immuunsysteemaandoeningen:***

*Niet bekend*

Overgevoelighedsreacties, anafylactische/anafylactoïde reacties

##### ***Endocriene aandoeningen:***

*Niet bekend*

SIADH

##### ***Voedings - en stofwisselingsstoornissen:***

*Niet bekend*

Hyponatremie, verandering van de eetlust

##### ***Psychische stoornissen:***

Emotionele vervlakkings, ongeremdheid, euforie, zelfmoordneigingen/zelfmoordpoging.

Paradoxe reacties zoals angst, agitatie, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, opwindings, vijandelijkheid, agressiviteit, wanen, woedeaanvallen, slaapstoornissen/slapeloosheid, nachtmerries, seksuele

stimulatie, hallucinaties, psychose en onaangepast gedrag werden beschreven tijdens behandelingen met benzodiazepinen. Dergelijke reacties zijn eerder te verwachten bij kinderen en bij bejaarde personen.

*Vaak*

Verwardheid, depressie, uiting van een vooraf bestaande gemaskeerde depressie

*Soms*

Verandering in de libido, impotentie, vermindering van het orgasme

*Niet bekend*

Verminderde alertheid, geneesmiddelenmisbruik, geneesmiddelenafhankelijkheid

**Zenuwstelselaandoeningen:**

Een zeker verlies van doeltreffendheid van het sedatief en hypnotisch effect van benzodiazepinen kan optreden na een herhaald gebruik gedurende meerdere weken.

De effecten van benzodiazepinen op het centrale zenuwstelsel zijn afhankelijk van de dosis; de depressie van het CZS neemt toe wanneer hogere doses worden gebruikt.

*Zeer vaak*

Sedatie, draaierigheid

*Vaak*

Ataxie

*Niet bekend*

Extrapiramidale symptomen, beven, duizeligheid, dysartrie/spraakstoornissen, hoofdpijn, stuipen/convulsieve aanvallen, geheugenverlies of -stoornis, coma, slaperigheid, aandachts-/concentratiestoornissen, evenwichtsstoornissen

**Oogaandoeningen:**

*Niet bekend*

Gezichtsstoornissen, met inbegrip van diplopie en troebel zicht

**Hart- en bloedvataandoeningen:**

*Niet bekend*

Hypotensie

**Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:**

*Niet bekend*

Respiratoire depressie, apnoe, verergering van slaap-apnoe, verergering van een obstructieve longziekte. De omvang van de respiratoire depressie door benzodiazepinen is dosisafhankelijk en neemt toe wanneer hogere doses worden gebruikt.

**Maag-darmstelselaandoeningen:**

*Soms*

Misselijkheid, braken

*Niet bekend*

Constipatie



**Lever- en galaandoeningen:***Niet bekend*

Verhoging van bilirubine, geelzucht

**Huid- en onderhuidaandoeningen:***Niet bekend*

Allergische huidreacties, alopecia, angio-oedeem

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen***Vaak*

Spierzwakte

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:***Zeer vaak*

Vermoeidheid

*Vaak*

Asthenie

*Niet bekend*

Geneesmiddelontwenningssyndroom, hypothermie

**Onderzoeken***Niet bekend*

Verhoging van levertransaminasen, verhoging van alkaline fosfatase

**Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be); e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)).

**4.9 Overdosering**

Bij behandeling van overdosering met gelijk welk geneesmiddel moet men er telkens rekening mee houden dat de patiënt verschillende geneesmiddelen kan hebben ingenomen.

Uit postcommercialisatie-ervaring blijkt dat overdoseringen met lorazepam hoofdzakelijk in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen gebeuren. Een intoxicatie met benzodiazepinen, in combinatie met andere sedatieve geneesmiddelen, met alcohol of bij aanwezigheid van een onderliggende pathologie, kan fataal zijn.

**Symptomen:**

Overdosering met benzodiazepinen uit zich gewoonlijk in een demping van het centrale zenuwstelsel. De symptomen kunnen in ernst variëren en omvatten slaperigheid, mentale verwardheid, lethargie, dysartrie, ataxie, paradoxale reacties, hypotensie, hypotonie, respiratoire depressie, cardiovasculaire depressie, coma (stadium 1 tot 3) en overlijden van de patiënt.

**Behandeling:**

De algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen zijn aangewezen; de vitale functies moeten gevolgd worden.

Bij een recente overdosering kan men braken uitlokken; wanneer een risico op inademing bestaat wordt evenwel afgeraden een braakreflex te induceren.

Een maagspoeling kan aangewezen zijn indien uitgevoerd kort na de inname of bij symptomatische patiënten. Toediening van geactiveerde kool kan eveneens nuttig zijn om de absorptie van het geneesmiddel te verminderen. Hypotensie is onwaarschijnlijk maar kan met noradrenaline behandeld worden.

Lorazepam wordt slecht gedialyseerd. Lorazepamglucuronide, de inactieve metaboliet, kan sterk dialyseerbaar zijn.

Bij gehospitaliseerde patiënten kan flumazenil, een benzodiazepine-antagonist, gebruikt worden in aanvulling van – niet in de plaats van – een aangepaste behandeling van een overdosering met benzodiazepinen. Men dient eerst de productinformatie van flumazenil te lezen. Het gebruik van flumazenil is niet aangewezen bij patiënten die tricyclische antidepressiva gebruiken, alsook in geval van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken, en in geval van abnormale ECG zoals bij een verlenging van het QRS of het QT interval (wat een gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva laat vermoeden). De arts moet er van bewust zijn dat een behandeling met flumazenil gepaard gaat met een risico op convulsieve aanvallen, in het bijzonder bij langdurige gebruikers van benzodiazepinen en in geval van een overdosering met tricyclische antidepressiva.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Lorazepam is een 1,4-benzodiazepine met de chemische benaming 7-chloro-5-(o-chlorofenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepine-2-on.

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepine, anxiolyticum; ATC code: N05BA06.

Lorazepam is een benzodiazepine. Het heeft anxiolytische, sedatieve en hypnotische eigenschappen. Het exacte werkingsmechanisme van de benzodiazepinen is nog niet volledig opgehelderd. Ze blijken hun activiteit via verschillende mechanismen uit te oefenen. De benzodiazepinen oefenen hun effecten waarschijnlijk uit door binding aan specifieke receptoren op verschillende plaatsen in het centrale zenuwstelsel. Hierbij versterken ze de synaptische of presynaptische remming die door tussenkomst van gamma-aminoboterzuur tot stand wordt gebracht, of oefenen ze een rechtstreekse invloed uit op de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het opwekken van de actiepotentialen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Lorazepam wordt na orale toediening snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. De piekconcentraties in het plasma worden ongeveer 2 uur na toediening bereikt. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeconjugeerd lorazepam in het menselijk plasma bedraagt ongeveer 12 à 16 uur. Bij therapeutische concentraties wordt lorazepam voor ongeveer 90% gebonden aan plasma-eiwitten. De plasmaspiegels van lorazepam zijn evenredig met de toegediende dosis.

De Expidet-tabletten zijn een gelyophiliseerde toedieningsvorm voor oraal gebruik. Zij vertonen bij contact met speeksel snelle oploseigenschappen en mogen dan ook zonder water worden doorgeslikt.

Na herhaalde toediening aan gezonde vrijwilligers werd geen overmatige accumulatie van het product waargenomen. Lorazepam wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door conjugatie aan glucuronzuur, waarbij het inactieve glucuronide wordt gevormd. Lorazepam heeft geen actieve metabolieten. Zeventig tot vijfenzeventig procent van de dosis wordt als het glucuronide in de urine uitgescheiden. Lorazepam wordt niet noemenswaardig gehydroxyleerd en is ook geen substraat voor de Ndealkylerende enzymen van het cytochroom P450-systeem.

Leeftijd heeft geen klinisch significant effect op de kinetiek van lorazepam. In een studie werd een statistisch significante daling van de totale klaring gemeld bij oudere patiënten, maar de eliminatiehalfwaardetijd werd niet significant beïnvloed.

Bij patiënten met een licht tot matig verstoorde leverfunctie (hepatitis, cirrose door overmatig alcoholgebruik) werd geen significante verandering in de klaring van lorazepam waargenomen.

In farmacokinetische studies waarin één enkele dosis gegeven werd aan patiënten met verschillende graden van nierinsufficiëntie, gaande van een lichte stoornis tot volledig falen, werden geen significante veranderingen in de absorptie, klaring of excretie van lorazepam waargenomen. De eliminatie van de inactieve glucuronidemetabooliet was significant verminderd. In een studie waarin lorazepam subchronisch werd toegediend aan 2 patiënten met chronische nierinsufficiëntie, werd een vermindering van de eliminatie en een daarmee gepaard gaande verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd van lorazepam gemeld. Hemodialyse had geen enkel significant effect op de farmacokinetiek van niet-gemetaboliseerd lorazepam maar veroorzaakte wel een substantiële klaring van het inactieve glucuronide uit het plasma.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens, afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxicologie bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel, mutageen potentieel en reproductietoxiciteit, duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Temesta 1 mg: lactose, microkristallijne cellulose, kaliumpolacriline, magnesiumstearaat.

Temesta 2,5 mg: lactose, microkristallijne cellulose, kaliumpolacriline, magnesiumstearaat, chinolinegeel (E104), ijzeroxide (E172).

Temesta Expidet 1,0 mg: mannitol, gelatine.

Temesta Expidet 2,5 mg: mannitol, gelatine.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Temesta 1 mg en Temesta 2,5 mg: 2 jaar.

Temesta Expidet 1,0 mg en Temesta Expidet 2,5 mg: 3 jaar.

Temesta/Temesta Expidet niet gebruiken na de vervaldatum vermeld op de verpakking na EXP. De eerste twee cijfers duiden de maand, de laatste cijfers duiden het jaar aan van de vervaldatum.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C, ter bescherming tegen licht en vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Temesta 1 mg: verpakkingen met 20 of 50 tabletten in fles of blisterverpakking. Verpakkingen met 100 of 500 tabletten in eenheidsdoses.

Temesta 2,5 mg: verpakkingen met 20 of 50 tabletten in blisterverpakking. Verpakkingen met 100 of 500 tabletten in eenheidsdoses.

Temesta Expidet 1,0 mg: verpakkingen met 20 of 50 lyophilisaten voor oraal gebruik in blisterverpakking. Verpakkingen met 500 lyophilisaten in eenheidsdoses.

Temesta Expidet 2,5 mg: verpakkingen met 10, 20 of 50 lyophilisaten voor oraal gebruik in blisterverpakking. Verpakkingen met 500 lyophilisaten in eenheidsdoses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer NV/SA – Pleinlaan 17 – 1050 Brussel

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Temesta 1 mg: BE158304 (blisterverpakking en eenheidsdoses), BE022242 (fles)

Temesta 2,5 mg: BE022233

Temesta Expidet 1,0 mg: BE134075

Temesta Expidet 2,5 mg: BE134084

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENGING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

A. Datum van eerste vergunning: Temesta: 22 oktober 1970.  
Temesta Expidet: 05 mei 1986.

B. Datum van hernieuwing van de vergunning: Temesta: 22 oktober 2010.  
Temesta Expidet: 22 oktober 2010.

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 03/2023