

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LORAMET 1 mg tabletten

LORAMET 2 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

LORAMET 1 mg: elke tablet bevat 1 mg lormetazepam.

LORAMET 2 mg: elke tablet bevat 2 mg lormetazepam.

Hulpstof met bekend effect:

LORAMET 1 mg: elke tablet bevat 74mg lactose.

LORAMET 2 mg: elke tablet bevat 148 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Deelbare tabletten van 1 mg en 2 mg voor oraal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Alle slaapstoornissen tenzij deze gebonden aan een onbehandelde endogene depressie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van LORAMET tabletten bedraagt 1 à 2 mg voor het slapengaan.

Specifieke patiëntengroepen

Patiënten met een lichte tot matige chronische respiratoire insufficiëntie en/of lever-/nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige chronische respiratoire insufficiëntie en/of lever-/nierinsufficiëntie moet een dosisreductie worden overwogen.

Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie moet de dosering zorgvuldig worden aangepast overeenkomstig de reactie op de behandeling. Lagere doses kunnen bij deze patiënten volstaan.

Een dosisaanpassing kan nodig zijn om een eventuele slaperigheid gedurende de eerste dagen van de behandeling te vermijden of om een zekere adynamie, die bij hoge doses zou kunnen optreden, te verminderen.

De dosis en de behandelingsduur moeten geïndividualiseerd worden. De laagste effectieve dosis moet worden voorgeschreven voor een zo kort mogelijke periode. Het risico op derving- of reboundverschijnselen verhoogt in geval van een plotse stopzetting van de behandeling; de behandeling dient dan ook geleidelijk aan te worden afgebouwd (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

In verscheidene gevallen beantwoordt de toediening van benzodiazepines aan een occasionele of voorbijgaande behoefte: ze zal dus van korte duur zijn. In sommige gevallen vergt de gezondheidstoestand van de patiënt een langdurige behandeling. Over het algemeen duurt de behandeling van enkele dagen tot 2 weken, met een maximum van 4 weken met inbegrip van de afbouwperiode. Bij langdurig gebruik van benzodiazepines dient voor ieder individueel geval het nut van de behandeling periodiek te worden gerevalueerd. Het stopzetten van een langdurige therapie dient gradueel te gebeuren.

Oudere en verzwakte patiënten

De aanbevolen dosering voor oudere en verzwakte patiënten, of patiënten die lijden aan vasculaire hersenaandoeningen (arteriosclerose), dient verlaagd te worden tot 0,5 mg.

Pediatrische patiënten

Lormetazepam is niet geïndiceerd voor de behandeling van slapeloosheid bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

De tabletten worden een half uur voor het slapengaan met een weinig water ingenomen.

4.3. Contra-indicaties

LORAMET is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- een slaap-apnoesyndroom;
- een ernstige respiratoire insufficiëntie;
- myasthenia gravis;
- een ernstige leverinsufficiëntie;
- een gekende overgevoeligheid voor benzodiazepines of voor één van de bestanddelen van LORAMET.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Men dient regelmatig na te gaan of het nodig is de behandeling met LORAMET voort te zetten. Een langdurige behandeling of een behandeling met hoge doses benzodiazepines moet altijd geleidelijk gestopt worden.

Benzodiazepines kunnen een niet-gediagnosticeerde depressie maskeren. LORAMET 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. Benzodiazepines kunnen bij deze patiënten een ontremmend effect hebben en zelfmoordneigingen vrijmaken. Tijdens een behandeling met benzodiazepines, lormetazepam inbegrepen, kan een vooraf bestaande depressie tot uiting komen of verergeren.

Voorzichtigheid is geboden bij het plots stopzetten van een behandeling met benzodiazepines bij een epilepsiepatiënt, daar dit epileptische aanvallen kan veroorzaken.

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 lormetazepam kunnen vertonen.

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

Bij patiënten met een lichte tot matige respiratoire insufficiëntie moet een lagere dosis gebruikt worden omwille van het risico op ademhalingsdepressie zoals bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD – Chronic obstructive pulmonary disease). Bij patiënten met ernstige respiratoire insufficiëntie wordt lormetazepam gecontra-indiceerd. Het gebruik van benzodiazepines, met inbegrip van lormetazepam kan leiden tot fatale ademhalingsdepressie.

Sommige patiënten hebben tijdens een behandeling met benzodiazepines 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 benzodiazepines kan gepaard gaan met een verminderd geheugen of met een voorbijgaande anterograde amnesie. Men moet rekening houden met het risico op anterograde amnesie, wanneer de duur van het effect van het product waarschijnlijk langer zal zijn dan de voorziene slaaperiode. 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 benzodiazepines werden soms paradoxale reacties gemeld. Dergelijke reacties komen vaker voor bij kinderen en bij bejaarden. Als ze optreden dient de behandeling te worden stopgezet.

Hoewel tijdens een behandeling met benzodiazepines 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.

Ouderen en verzwakte patiënten moeten een lagere dosering krijgen omdat ze gevoeliger zijn aan de effecten van het geneesmiddel. Deze patiënten moeten regelmatig gevolgd worden om de dosering naargelang hun reactie aan te passen.

Door het spierverslappende effect bestaat het gevaar van vallen en bijgevolg breuken bij ouderen, voornamelijk als de patiënt 's nachts opstaat.

VERLIES OF ROUW

In geval van verlies of rouw, kan een psychologische aanpassing geïnhibeerd worden door benzodiazepines.

LORAMET bevat lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

AFHANKELIJKHEID EN MISBRUIK

Het gebruik van benzodiazepines, lormetazepam inbegrepen, kan tot lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid leiden.

Het risico van afhankelijkheid neemt toe naargelang de dosering en de duur van de behandeling, maar afhankelijkheid kan ook optreden tijdens een kortdurende behandeling bij dosissen binnen het therapeutisch bereik. Vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelen- of alcoholmisbruik en bij patiënten met belangrijke persoonlijkheidsstoornissen is het risico groter. Een bruusk stopzetten van de behandeling met lormetazepam moet vermeden worden en de dosering dient geleidelijk afgebouwd te worden.

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

Eenmaal fysieke en psychische afhankelijkheid opgetreden is, zal een plotselinge stopzetting van de behandeling gepaard gaan met ontwenningssverschijnselen zoals hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, stress, depressie, slapeloosheid, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid, zweten, reboundsyndroom, dysforie, gevoel van ziek zijn, derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, tintelingen en krampen van de armen en benen, overgevoeligheid voor licht, sensorische stoornissen voor lawaai en fysiek contact, ongecontroleerde bewegingen, misselijkheid, braken, diarree, verlies van eetlust,

hallucinaties/delirium, convulsies, tremor, buikkrampen, myalgie, agitatie, palpitaties, tachycardie, paniekaanvallen, duizeligheid, hyperreflexie, recent geheugenverlies en onderkoeling. Convulsies/crisis kunnen sterker zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies, of die geneesmiddelen innemen die de drempel verlagen om convulsies uit te lokken, zoals antidepressiva.

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

Lormetazepam kan potentieel tot misbruik leiden, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelen- of alcoholmisbruik.

TOLERANTIE

Na ononderbroken gebruik van het product gedurende enkele weken, kan enig verlies van de werkzaamheid van de hypnotische effecten vastgesteld worden.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alcohol en andere middelen die een remmende werking uitoefenen op het centraal zenuwstelsel

- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van lormetazepam met middelen die een remmende invloed op het CZS uitoefenen, zoals alcohol, barbituraten, antipsychotica, sedativa/hypnotica, anxiolytica, antidepressiva, narcotische analgetica, sederende antihistaminica, anti-epileptica en anaesthetica, omwille van het risico op potentiëring en additieve remmende werking op het CZS. Narcotische analgetica kunnen het gevoel van euforie verhogen wat, vooral bij ouderen, kan leiden tot psychische afhankelijkheid.
- Opioiden:
Gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals LORAMET met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden wegens het additief onderdrukkend effect op het CZS. De dosering en de duur van het gelijktijdige gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).
- De effecten van spierontspannende stoffen kunnen versterkt worden – voornamelijk bij oudere patiënten en in geval van hogere doseringen (risico voor vallen).

Natriumoxybaat

Benzodiazepines in combinatie met 4-hydroxybutaanzuur (natriumoxybaat) kunnen een verhoogde respiratoire depressie veroorzaken.

Bètablokkers, hartglycosiden, methylxanthines

Bij patiënten die in behandeling zijn met andere geneesmiddelen die werkzaam zijn op de bloedsomloop en de respiratoire functies (zoals bètablokkers, hartglycosiden, methylxanthines), kunnen de aard en de omvang van de interacties niet voorspeld worden. Daarom dient de arts vooraleer de behandeling gestart wordt, weet hebben van een dergelijke behandeling. Als dat zo is, is uiterste voorzichtigheid geboden, vooral wanneer de behandeling gestart wordt.

Orale contraceptiva

De aard en de omvang van de interacties kunnen voor orale contraceptiva niet voorspeld worden. Daarom dient de arts vooraleer de behandeling gestart wordt, weet hebben van een dergelijke behandeling. Als dat zo is, is uiterste voorzichtigheid geboden, vooral wanneer de behandeling gestart wordt.

Sommige antibiotica

De aard en de omvang van de interacties kunnen voor sommige antibiotica niet voorspeld worden. Daarom dient de arts vooraleer de behandeling gestart wordt, weet hebben van een dergelijke behandeling. Als dat zo is, is uiterste voorzichtigheid geboden, vooral wanneer de behandeling gestart wordt.

Valproïnezuur:

Bij gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en valproïnezuur kan zich een verhoging van het risico op psychose voordoen.

Cytochromen P450:

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

Theofylline:

Theofylline is een antagonist van het farmacologisch effect van de benzodiazepines. De toediening van theofylline of aminofylline kan de kalmerende effecten van benzodiazepines, lormetazepam inbegrepen, verminderen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gebruik tijdens de zwangerschap

LORAMET mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met lormetazepam vereist. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken..

Verschillende studies laten een verhoogd risico op congenitale misvormingen in verband met het gebruik van benzodiazepines tijdens het eerste trimester van de zwangerschap vermoeden. Stalen van navelstrengbloed bij de mens tonen aan dat benzodiazepines en hun glucuronidemetabolieten de placenta passeren. Zuigelingen van moeders die gedurende verscheidene weken of langer voor de bevalling benzodiazepines hebben ingenomen, kunnen in de postnatale periode ontwenningsverschijnselen vertonen. Pasgeborenen van moeders die

in de late fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling benzodiazepines hebben gekregen, kunnen symptomen vertonen zoals hypoactiviteit, hypotonie, hypothermie, respiratoire depressie, apnoe, voedingsproblemen, een verminderde metabole reactie op koudestress en dervingsyndroom. Reanimatiemaatregelen bij de pasgeborene kunnen zich opdringen.

Gebruik tijdens de borstvoeding

Lormetazepam werd in de menselijke moedermelk gevonden. LORAMET mag bijgevolg niet toegediend worden aan vrouwen die borstvoeding geven, tenzij de te verwachten voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de zuigeling.

Zuigelingen van zogende moeders die benzodiazepines 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 het vermogen om machines te bedienen

Zoals met alle benzodiazepines dient men tijdens een behandeling met LORAMET voorzichtigheid in acht te nemen bij het besturen van een voertuig en het bedienen van machines. Patiënten moeten 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 LORAMET.

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

4.8 Bijwerkingen

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

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($<1 / 10.000$)

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

De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, sedatie en angst

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: overgevoeligheidsreacties

Niet bekend: angio-oedeem, anafylactische / anafylactoïde reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer zelden: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), hyponatremie

Psychische stoornissen:

Vaak: angst, stoornis in libido, bradyfrenie

Niet bekend: zelfmoord, zelfmoordpoging, suïcidale gedachten (als gevolg van ontmaskering van reeds bestaande depressie), acute psychose, hallucinatie, afhankelijkheid, geneesmiddelenmisbruik, depressie (uiting van reeds bestaande gemaskeerde depressie), wanen, ontweningsverschijnselen / rebound slapeloosheid (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), agitatie, agressie, prikkelbaarheid, rusteloosheid, woedeaanvallen, nachtmerries, verwardheid, delirium, onaangepast gedrag, emotionele stoornis, psychomotorische retardatie.

Zenuwstelselaandoeningen:

Het effect van benzodiazepines op het centrale zenuwstelsel (CZS) is afhankelijk van de dosis waarbij de onderdrukking van het centrale zenuwstelsel (CZS) toeneemt bij hoge doseringen. Een zeker verlies van de werkzaamheid van het sedatief en hypnotisch effect van benzodiazepines kan optreden na herhaald gebruik gedurende meerdere weken.

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: duizeligheid, sedatie, slaperigheid, verstoorde alertheid, geheugenverlies, dysartrie, dysgeusie

Niet bekend: verlaagd bewustzijnsniveau, ataxie, convulsies, tremor, extrapiramidale symptomen

Oogaandoeningen:

Zeer zelden: gezichtsstoornissen (met inbegrip van dubbelzien en wazig zicht)

Niet bekend: nystagmus

Hartaandoeningen:

Vaak: tachycardie

Vasculaire aandoeningen:

Zeer zelden: hypotensie, verlaagde bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer zelden: ademhalingsdepressie, apneu, verergering van slaapapneu syndroom, verergering van obstructieve longziekte (COPD).

De ernst van ademhalingsdepressie met benzodiazepines is dosisafhankelijk, met significantere onderdrukking bij hoge doses.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: braken, misselijkheid, pijn in de bovenbuik, constipatie, droge mond

Niet bekend: veranderde eetlust

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden: Verhoging van levertransaminasen, verhoging van alkalische fosfatase

Niet bekend: Verhoging van bilirubine, cholestase, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: pruritus

Zeer zelden: allergische dermatitis
Niet bekend: urticaria, huiduitslag, alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Door het spierverslappende effect bestaat het gevaar van vallen en bijgevolg breuken bij ouderen.

Niet bekend: spierzwakte, spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: mictiestoornis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Niet bekend: impotentie, verminderd orgasme, menstruatie- en ovulatiestoornissen, gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenie, hyperhidrosis

Niet bekend: vermoeidheid, hypothermie, paradoxale reacties op geneesmiddelen

benzodiazepinesbenzodiazepinesbenzodiazepinesbenzodiazepinesbenzodiazepinesbenzodiazepinesbenzodiazepinesbenzodiazepines

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

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Symptomen:

De symptomen van overdosering met LORAMET kunnen in ernst variëren en omvatten slaperigheid, duizeligheid, mentale verwardheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, gezichtsstoornis, lethargie, dysartrie, ataxie, amnesie, paradoxale reacties, depressie van het CZS, hypotonie, hypotensie, respiratoire depressie, cardiovasculaire depressie, coma en overlijden.

Indien de intoxicatie met benzodiazepines gepaard gaat met inname van alcohol, andere medicatie of een onderliggende pathologie, kan de patiënt eveneens in coma gaan en gaat het om een levensbedreigende situatie.

Behandeling:

Bij de klinische behandeling van een overdosis geneesmiddelen moet men altijd rekening houden met de mogelijkheid dat de patiënt meerdere producten heeft ingenomen. Patiënten met lichtere intoxicatiesymptomen moeten de gelegenheid krijgen om onder observatie uit te slapen, waarbij de respiratoire en cardiovasculaire functies gevolgd worden. In ernstiger gevallen kunnen verdere maatregelen nodig zijn. Geïnduceerd braken wordt niet aanbevolen. Actieve kool kan gebruikt worden om de absorptie te verminderen. Een enkelvoudige dosis van actieve kool mag niet routinematig worden toegediend bij de behandeling van vergiftigde patiënten. Op basis van onderzoeken bij vrijwilligers kan de toediening van actieve kool worden overwogen als een patiënt tot een uur eerder een potentieel giftige hoeveelheid van een gif heeft ingenomen (waarvan bekend is dat het aan houtskool wordt geabsorbeerd). Een maagspoeling wordt niet routinematig aanbevolen maar mag in ernstige gevallen uitgevoerd worden. In ernstige gevallen kunnen aanvullende maatregelen (stabilisering van de bloedsomloop, intensieve monitoring) vereist zijn.

In geval van een mono-intoxicatie door lormetazepam, zijn geforceerde diurese of hemodialyse niet erg doeltreffend, gezien de grote plasma-eiwitbinding en het hoge distributievolume.

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 benzodiazepines. Het gebruik van flumazenil is niet aangewezen bij gebruik van tricyclische antidepressiva, 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 benzodiazepines en in geval van een overdosering met tricyclische antidepressiva.

In geval van rusteloosheid mogen barbituraten niet gebruikt worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypnotica en sedativa, benzodiazepines/benzodiazepinederivaten ATC-code: N05CD06.

Lormetazepam behoort tot de klasse van de benzodiazepines. Benzodiazepines bezitten anxiolytische, hypnosedatieve, anticonvulsieve en myorelaxerende eigenschappen.

Werkingsmechanisme

Het onderliggende werkingsmechanisme van benzodiazepines werd nog niet volledig opgehelderd, maar het lijkt complex te zijn. Benzodiazepines werken waarschijnlijk door binding aan specifieke benzodiazepinereceptoren op GABA-ergische neuronen in het zenuwstelsel, door versterking van het synaptische of presynaptische inhibitie-effect dat optreedt door bemiddeling van het gamma-aminoboterzuur (GABA). Na langdurige

benzodiazepinebehandeling is de ontwikkeling van tolerantie waargenomen. Chronisch benzodiazepinegebruik leidt tot het compenseren van veranderingen in het centrale zenuwstelsel. GABA_A-receptoren beginnen minder te reageren op de voortdurende acute effecten van benzodiazepines worden, hetzij als gevolg van aanpassingen in de GABA_Areceptor zelf, een intracellulair mechanisme, of door veranderingen in de neurotransmittersystemen. Waarschijnlijk bestaan er meerdere adaptieve mechanismen tegelijk naast elkaar.

Een verhoging van de intensiteit en incidentie van CZS-toxiciteit met de leeftijd is waargenomen, vooral bij hoge doses. Daarom moet de initiële dosis van lormetazepam bij ouderen worden verlaagd (zie rubriek 4.2). De toegenomen CZS-toxiciteit bij ouderen lijkt het resultaat te zijn van de combinatie van farmacokinetische en farmacodynamische factoren

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale absorptie, wordt lormetazepam snel en bijna volledig geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid bleek ongeveer 80% te zijn (waarden variërend tussen 72-83%), ongeveer 20% van de oraal toegediende dosis ondergaat een first-pass-effect. Maximale plasmaspiegels van ongeveer 6,9 ng/ml worden bereikt 2 uur na de inname van de tabletten. Na 20 minuten worden 10% en na 40 minuten worden 48% van de maximale plasmaconcentraties bereikt.

Distributie

Bij therapeutische concentraties, bindt ongeveer 88% van de niet-gewijzigde werkzame stof zich aan plasma-eiwitten. Maximale plasmaspiegels van ongeveer $6,3 \pm 1,5$ ng/ml werden 1-2 uur na orale toediening van 1 mg lormetazepam gemeten. De distributiehelfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur.

Biotransformatie

Biotransformatie vindt plaats in de lever door glucuronidering bij de C3-hydroxylgroep. Slechts een klein deel wordt gedemethyleerd tot de actieve metaboliet lorazepam dat onmiddellijk geïnactiveerd wordt door glucuronidering. Aangezien de demethylering van lormetazepam een langzaam proces is, is deze stof geen prodrug van lorazepam. Aangezien geen fase-I reacties zijn nodig voor de metabolische omzetting van lormetazepam, speelt het cytochroom P-450 systeem geen enkele rol.

Lormetazepam wordt bijna volledig gemetaboliseerd in de lever met vorming van het inactieve lormetazepamglucuronide (94%). Ongeveer 6% van de toegediende dosis wordt N-gedemethyleerd tot lorazepam wat op zijn beurt wordt geconjugeerd tot het inactieve lorazepamglucuronide. Er werden geen meetbare plasmaspiegels van lorazepam gevonden. Er zijn ook geen langwerkende actieve metabolieten van lorazepam gekend.

Eliminatie

Meer dan 90% van de dosis wordt in de urine teruggevonden in de vorm van lormetazepam-3-O-glucuronide en minder dan 10% in de vorm van lorazepam glucuronide. Vrije lormetazepam

is niet gevonden. De eliminatiehalfwaardetijd van lormetazepam en zijn actieve metaboliet bedraagt gemiddeld ongeveer 9 uur (8-15 h).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

In een vergelijkende farmacokinetische studie met lormetazepam werden bij oudere proefpersonen hogere oppervlakten onder de curve en lagere totale plasmaklaringwaarden aangetroffen dan bij jongere proefpersonen. De terminale plasmahalfwaardetijd van glucuronide was significant langer bij oudere proefpersonen (ongeveer 20 uur) in vergelijking met jongere proefpersonen (12-13 uur).

Nier- en leverfunctie

Een verminderde leverfunctie heeft geen invloed op de inactivatie en/of secretiesnelheid van lormetazepam.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie blijven de farmacokinetische eigenschappen van lormetazepam grotendeels onaangetast, want er zal vooral accumulatie van het biologisch inactief lormetazepamglucuronide optreden. In vergelijking met gezonde proefpersonen is de eliminatie van de glucuronidemetaboliet bij uremische patiënten vertraagd (31 ml/min/1,73 m² vs. 0,5 ml/min/1,73 m²). Hemodialyse had geen significant effect op het farmacokinetiek van lormetazepam, maar elimineerde nagenoeg alle inactieve glucuronidemetabolieten uit plasma. Over het algemeen is er geen aanpassing van de dosering vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

LORAMET 1 mg en LORAMET 2 mg: lactose, maïszetmeel, povidon, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

LORAMET 1 mg en LORAMET 2 mg in blisterverpakking (hospitaalverpakking inbegrepen): 5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Droog en beschermd tegen het licht bewaren.
Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LORAMET 1 mg en LORAMET 2 mg: verpakkingen met 10 of 30 tabletten in blisterverpakking.
Verpakkingen met 500 tabletten in blisterverpakking voor hospitaalgebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix Healthcare
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

LORAMET 1 mg: BE 117661.
LORAMET 2 mg: BE 123557.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juli 1981 (LORAMET 1 mg), 8 juli 1983 (LORAMET 2 mg).
B. Datum van laatste verlenging: 10 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2024