

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lorazepam EG 1 mg tabletten
Lorazepam EG 2,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lorazepam EG 1 mg tabletten: Elke tablet bevat 1 mg lorazepam.
Hulpstoffen met bekend effect: Elke tablet bevat 104 mg lactose en 12 mg tarwezetmeel.

Lorazepam EG 2,5 mg tabletten: Elke tablet bevat 2,5 mg lorazepam.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 175 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Lorazepam EG 1 mg tabletten:
Witte, ronde, platte tabletten met een breukstreep.

Lorazepam EG 2,5 mg tabletten:
Gele, ronde, platte tabletten met een breukstreep.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Voor de behandeling van angsttoestanden of de kortstondige behandeling van symptomen verbonden met angst.
Lorazepam EG is enkel aangeraden indien de angststoornis niet kon worden opgelost met een niet-medicinale behandeling, en wanneer de angststoornis ernstig is, invaliderend, of onverdraagbaar voor de patiënt.
Angst en spanning verwant met de stress van het dagelijkse leven vereisen over het algemeen geen behandeling met een anxiolyticum.
2. Voor de behandeling van de angstcomponent bij psychotische toestanden en ernstige depressie naast bijkomende therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis en de duur van de behandeling moet individueel worden aangepast aan elke patiënt. De laagst effectieve dosis moet worden voorgeschreven gedurende de kortst mogelijke periode. In het algemeen mag de behandeling, met inbegrip van de graduele afbouw ervan, niet langer duren dan twee tot drie maanden. De behandeling mag niet worden verlengd zonder dat de noodzakelijkheid van de voortzetting is geëvalueerd. De behandeling moet gradueel worden afgebouwd om het risico op ontwenningssverschijnselen of rebound te verminderen.

Voor oudere of verzwakte personen en/of patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen of een chronische respiratoire insufficiëntie volstaat een verminderde of minder frequente dosis.

Deze patiënten moeten van dichtbij opgevolgd worden, en de dosis moet zeer zorgvuldig worden aangepast in functie van hun reacties.

De gemiddelde dosis voor de behandeling van angst is 2 à 3 mg per dag, verdeeld over meerdere innames. De dosis kan echter variëren tussen 1 à 10 mg per dag. De hoogste dosis moet worden genomen voor het slapengaan.

Oudere en verzwakte patiënten

Verlaag de aanvangsdosis voor oudere en verzwakte patiënten met ongeveer 50% en pas de dosering aan zoals nodig is en verdragen wordt (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Een dosis van 1 à 2 mg per dag, verdeeld over verschillende innames, is aangeraden in het begin van de behandeling. De dosis kan worden aangepast tijdens het verloop van de behandeling in functie van de noden en de tolerantie.

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 patient.

Wijze van toediening

De tabletten worden oraal, met een weinig water ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Lorazepam EG is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- slaapapnoesyndroom
- ernstige respiratoire insufficiëntie
- een gekende overgevoeligheid aan benzodiazepines
- myasthenia gravis
- ernstige leverinsufficiëntie

Lorazepam EG is gecontra-indiceerd bij kinderen beneden de 6 jaar, behalve als het gebruik gelimiteerd is tot zeldzame specifieke indicaties, na beslissing en onder toezicht van een specialist (neuropediater, psychiater).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten

Het is aangeraden om Lorazepam EG niet toe te dienen aan kinderen beneden de 12 jaar. Het gebruik van Lorazepam EG bij kinderen beneden de 6 jaar is gelimiteerd tot zeldzame specifieke indicaties, na beslissing en onder toezicht van een specialist (neuropediater, psychiater).

De noodzakelijkheid om de behandeling met Lorazepam EG verder te zetten moet regelmatig worden geëvalueerd. De stopzetting van een langdurige behandeling of een behandeling met hoge doses benzodiazepines moet altijd gradueel zijn.

Benzodiazepines kunnen een onderliggende niet gediagnosticeerde depressie verbergen. Lorazepam EG is niet aangeraden als eerstelijnsbehandeling voor psychotische stoornissen en depressies, en mag niet als monotherapie worden gebruikt zonder een geschikte antidepressie-behandeling bij depressieve patiënten.

Benzodiazepines kunnen bij deze laatste een desinhibitie effect uitoefenen, en suïcidale neigingen bespoedigen. Gedurende een behandeling met benzodiazepines, waaronder lorazepam, kan een voorafbestaande depressie manifest worden of verergeren.

Bij patiënten waarbij angst geassocieerd is met een depressie, moet men rekening houden met zelfmoordpogingen. Men mag hen geen grote hoeveelheden Lorazepam EG voorschrijven.

Angst kan het symptoom zijn van verschillende andere aandoeningen. Men moet rekening houden met het feit dat de klacht kan gerelateerd zijn met een andere onderliggende fysieke of psychiatrische aandoening, voor welke er een meer specifieke behandeling bestaat.

Men moet er zich bewust van zijn dat bij patiënten met naast angst ook gastro-intestinale of cardio-vasculaire aandoeningen, geen enkel significant gunstig effect van Lorazepam EG op de gastro-intestinale of cardiovasculaire component werd vastgesteld.

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

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij gebruik door patiënten die lijden aan gesloten kamerhoekglaucoom.

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie moeten van dichtbij worden opgevolgd, en de dosis moet worden aangepast in functie van hun reacties. Bij deze patiënten kan een lagere dosis voldoende zijn. Dezelfde maatregelen gelden ook voor verzwakte patiënten, omdat deze een grotere gevoeligheid voor de effecten van Lorazepam EG kunnen vertonen.

Oudere patiënten

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).

Zoals voor alle geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, kan het gebruik van benzodiazepines hepatische encefalopathie veroorzaken of verergeren. Lorazepam moet daarom met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie en/of encefalopathie (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden in geval van het gebruik van lorazepam bij patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie (bijvoorbeeld chronisch obstructieve broncho-pneumopathie, slaapapnoesyndroom). Het gebruik van benzodiazepines, waaronder lorazepam, kan een mogelijks fatale ademhalingsdepressie veroorzaken.

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.

Verscheidene patiënten hebben een bloeddyscrasie ontwikkeld gedurende de behandeling met benzodiazepines; een verhoging van de leverenzymen werd geobserveerd bij anderen. Indien een langdurige behandeling klinisch nodig blijkt, zijn een regelmatige controle van de bloedformule en de leverfunctie aangeraden.

Een behandeling met benzodiazepines kan samengaan met een vermindering van het geheugen of een tijdelijke anterograde amnesie. Indien Lorazepam EG wordt gebruikt voor de behandeling van slapeloosheid ten gevolge van angst, moet men rekening houden met het risico op anterograde amnesie, omdat de duur van de werking van het product volgens alle waarschijnlijkheid langer is dan de voorziene

slaaperperiode. De patiënten moeten zeker zijn van een voldoende onverstoorde slaaperperiode zodat het effect van het geneesmiddel kan verdwijnen (bijvoorbeeld 7 à 8 uur).

Gedurende een behandeling met benzodiazepines kunnen paradoxale reacties zoals agitatie, nervositeit, irritatie, agressiviteit, delirium, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses en onaangepast gedrag optreden. Deze reacties treden vaker op bij kinderen en bij ouderen. Wanneer deze reacties voorkomen moet de behandeling stopgezet worden.

Hoewel hypotensie slechts zelden voorkomt gedurende een behandeling met benzodiazepines, is voorzichtigheid toch geboden bij de behandeling van patiënten bij welke een val van de arteriële bloeddruk kan leiden tot cardio- of cerebrovasculaire complicaties. Dit is vooral belangrijk bij oudere patiënten.

Misbruik en afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepines, waaronder lorazepam, kan leiden tot een fysieke en psychische afhankelijkheid.

Indien Lorazepam EG wordt gebruikt voor de behandeling van angst, in adequate doses en gedurende een korte periode, is het risico op afhankelijkheid klein. Dit risico verhoogt met een hogere dosis en een langere behandelingsperiode. Het risico is ook hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik of geneesmiddelenmisbruik, en bij patiënten die belangrijke persoonlijkheidsstoornissen vertonen. Om die reden moet het gebruik van Lorazepam EG vermeden worden bij patiënten die een afhankelijkheid vertonen aan alcohol of geneesmiddelen. In het algemeen geldt, dat benzodiazepines slechts mogen worden voorgeschreven gedurende korte periodes (bijvoorbeeld 2 à 4 weken). Een langdurig gebruik van lorazepam is niet aangeraden.

Eens fysieke afhankelijkheid is opgetreden, kan het plots stoppen van de behandeling gepaard gaan met ontwenningsverschijnselen (zie rubriek 4.8). De ontwenningsverschijnselen (zoals slapeloosheid en rebound) kunnen optreden na het stoppen van een behandeling met therapeutische doses, al na een week van behandeling. De ontwenningsverschijnselen, en vooral de ernstige, komen vaker voor bij patiënten die een langere tijd zijn behandeld met een hoge dosis. De ontwenningsverschijnselen treden echter ook op na een langdurige behandeling met benzodiazepines in therapeutische doses, vooral wanneer de behandeling bruusk wordt stopgezet. Aangezien het risico op ontwenningsverschijnselen/rebound hoger is wanneer de behandeling plots wordt stopgezet, moet de behandeling gradueel worden afgebouwd.

Het is aangetoond dat er zich een tolerantie voor de kalmerende effecten van benzodiazepines kan ontwikkelen. Lorazepam kan een farmacologische afhankelijkheid veroorzaken, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholisme of geneesmiddelenmisbruik.

Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van Lorazepam EG en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen zoals Lorazepam EG met opioïden te worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als beslist wordt Lorazepam EG gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten dienen van nabij te worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun zorgverleners te informeren (waar toepasselijk) dat zij zich van deze symptomen bewust moeten zijn (zie rubriek 4.5).

Lorazepam EG bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen Lorazepam EG niet te gebruiken.

Lorazepam EG 1 mg bevat tarwezetmeel

Lorazepam EG 1 mg bevat slechts een zeer kleine hoeveelheid gluten (uit tarwezetmeel) en zal zeer waarschijnlijk geen klachten veroorzaken als u coeliakie heeft. Eén tablet bevat niet meer dan 1,18 microgram gluten. Als u allergisch bent voor tarwe (anders dan coeliakie) dient u Lorazepam EG 1 mg niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden indien lorazepam wordt toegediend tegelijk met geneesmiddelen die een remmende invloed op het CZS uitoefenen, omdat er dan potentiëring kan optreden. Dergelijke geneesmiddelen zijn: alcohol, barbituraten, antipsychotica, sedativa/hypnotica, anxiolytica, antidepressiva, analgetica, narcotica, sedatieve antihistaminica, anti-epileptica en anesthetica.

Gevalen van excessieve stupor en significante vermindering van de ademhalingsfrequentie werden gerapporteerd, alsook een hypotensie bij een enkele patiënt na gelijktijdige toediening van lorazepam en loxapine.

Gevalen van uitgesproken sedatie, sialorroe en ataxie zijn gerapporteerd na gelijktijdige toediening van lorazepam en clozapine.

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en valproïnezuur verhoogt het risico op psychotische reacties. De gelijktijdige toediening van benzodiazepines en valproïnezuur kan resulteren in een verhoging van de plasmaconcentraties en een vermindering van de klaring van lorazepam, wat een dosisvermindering met 50% van lorazepam noodzakelijk maakt.

Gelijktijdig gebruik van lorazepam en probenecid kan een snellere werking of een langere werking veroorzaken, door een verlenging van de halfwaardetijd en een vermindering van de totale klaring. De dosis lorazepam dient te worden gehalveerd indien probenecid gelijktijdig wordt toegediend.

Producten die bepaalde leverenzymen inhiberen (voornamelijk cytochromen P450) kunnen de activiteit van benzodiazepines versterken.

Theofylline is een antagonist van benzodiazepines. De toediening van theofylline of aminofylline kan het kalmerend effect van benzodiazepines, waaronder lorazepam, verminderen.

Geen enkele interactie met laboratoriumanalyses is geobserveerd of gerapporteerd, volgend op een behandeling met Lorazepam EG.

Opioiden

Het gelijktijdige gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen zoals Lorazepam EG met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden ten gevolge van het additieve kalmerende effect op het centrale zenuwstelsel. De dosering en duur van het gelijktijdige gebruik dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Benzodiazepines, waaronder lorazepam, mogen niet worden gebruikt gedurende de zwangerschap, vooral niet gedurende de eerste en laatste trimester van de zwangerschap. Indien dit geneesmiddel wordt voorgeschreven aan vrouwen in de reproductieve leeftijd, moeten deze worden verwittigd om hun huisarts te contacteren en de behandeling te stoppen indien ze zwanger willen worden of denken zwanger te zijn.

Verschillende studies hebben een verhoogd risico op congenitale afwijkingen aangetoond geassocieerd met het gebruik van benzodiazepines gedurende het eerste trimester van de zwangerschap.

Stalen van navelstrengbloed tonen aan dat benzodiazepines en hun glucuronidemetabolieten de menselijke placenta passeren. Het is aangetoond dat de zuigelingen van moeders die gedurende

verschillende weken of meer voor de bevalling behandeld werden met benzodiazepines ontwenningsverschijnselen kunnen vertonen gedurende de postnatale periode. De pasgeborenen waarvan de moeder benzodiazepines heeft genomen in de laatste periode van de zwangerschap of gedurende de bevalling kunnen symptomen zoals hypoactiviteit, hypotonie, hypothermie, ademhalingsdepressie, apnoe, eetstoornissen en een verminderde metabole reactie bij lage temperaturen vertonen.

Bij pasgeborenen blijkt de conjugatie van lorazepam geremd. Glucuronide kan gedurende meer dan zeven dagen in de urine worden opgemerkt. Ten slotte kan de conjugatie van lorazepam met glucuronzuur de conjugatie van bilirubine inhiberen met hyperbilirubinemie tot gevolg bij de neonat.

Borstvoeding

Lorazepam wordt gedetecteerd in de moedermelk. Daarom mag Lorazepam EG niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven, tenzij de arts vindt dat de voordelen voor de moeder de mogelijke risico's voor het kind compenseren.

Een sedatie en een onvermogen tot zuigen werden geobserveerd bij zuigelingen waarvan de moeder behandeld werd met benzodiazepines. De zuigelingen van moeders die borstvoeding geven moeten worden opgevolgd wat betreft de farmacologische effecten (waaronder 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 Lorazepam EG voorzichtigheid in acht te nemen bij het besturen van een voertuig en het bedienen van machines wegens het mogelijk optreden van slaperigheid en duizeligheid.

De patiënten moeten worden geïnformeerd dat de tolerantie voor alcohol en andere geneesmiddelen die een remmende invloed op het CZS uitoefenen vermindert onder de invloed van Lorazepam EG. Het gebruik van die producten moet worden vermeden of gelimiteerd.

Men moet rekening houden met de mogelijkheid dat er verminderde aandacht is als patiënten onvoldoende lang geslapen hebben nadat ze benzodiazepines hebben ingenomen.

4.8 Bijwerkingen

Indien ongewenste effecten zich voordoen, worden zij over het algemeen waargenomen bij het begin van de behandeling; zij verdwijnen gewoonlijk met de voortzetting van de therapie of door aanpassing van de dosis.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

Zeervaa (kunnen meer dan 1 op 10 mensen treffen)

Vaa (kunnen tot 1 op 10 mensen treffen)

Soms (kunnen tot 1 op 100 mensen treffen)

Zelden (kunnen tot 1 op 1.000 mensen treffen)

Zeervelden (kunnen tot 1 op 10.000 mensen treffen)

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: bloeddyscrasie, waaronder trombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoelighedsreacties, anafylactische/anafylactoïde reacties.

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: syndroom van 'inappropriate ADH secretion' (SIADH).

Voedings - en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend: hyponatremie, verandering van de eetlust.

Psychische stoornissen

Emotionele vervlakking, ongeremdheid, euforie, zelfmoordneigingen/zelfmoordpoging. Paradoxe reacties zoals angst, agitatie, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, opwinding, 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.

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 waaronder diplopie en troebel zicht.

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: ademhalingsdepressie, apnoe, verergering van het slaapapnoesyndroom, verergering van een obstructieve pulmonaire aandoening.

De omvang van de ademhalingsdepressie ten gevolge van benzodiazepines is afhankelijk van de dosis, met een belangrijke depressie bij hoge doses.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: misselijkheid, braken.

Niet bekend: constipatie.

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: verhoging van bilirubine, icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: allergische huidreacties, alopecia, angio-oedeem.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: spierzwakte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid.

Vaak: asthenie.

Niet bekend: hypothermie.

Onderzoeken

Niet bekend: verhoging van levertransaminasen, verhoging van alkaline fosfatase.

Misbruik en afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepines, waaronder lorazepam, kan leiden tot een fysieke en psychische afhankelijkheid. Dit risico verhoogt met een hogere dosis en een langere behandelingsperiode. Het risico is ook hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik of geneesmiddelenmisbruik, en bij patiënten die belangrijke persoonlijkheidsstoornissen vertonen. De ontwenningssymptomen, en vooral de ernstige, komen vaker voor bij patiënten die een langere tijd zijn behandeld met een hoge

dosis. De ontwenningsverschijnselen treden echter ook op na een langdurige behandeling met benzodiazepines in therapeutische doses, vooral wanneer de behandeling bruusk wordt stopgezet.

De symptomen die worden waargenomen na het stoppen van de behandeling met benzodiazepines zijn: hoofdpijn, pijn in de spieren, angst, spanning, depressie, slapeloosheid, nervositeit, agitatie, verwarring, prikkelbaarheid, transpiratie, dysforie, duizelingen, rebound effect waarbij de symptomen waarvoor de behandeling met benzodiazepines werd gestart versterkt terugkomen. Deze symptomen blijken moeilijk te onderscheiden van de initiële symptomen waarvoor de geneesmiddelen werden voorgeschreven.

In ernstige gevallen kunnen volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, oorsuizen, ongevoeligheid en tintelend gevoel in de ledematen, overgevoeligheid aan licht, geluid en aan fysiek contact, verandering van de waarneming, onvrijwillige bewegingen, misselijkheid, braken, diarree, verlies van de eetlust, buikkrampen, hallucinaties, deliria, convulsies, trillingen, paniekaanvallen, vertigo, hyperreflexie, verlies van het kortetermijngeheugen, hyperthermie, palpitaties, tachycardie.

De convulsies treden vaker op bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van convulsies of bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de drempel voor convulsies verlagen, zoals antidepressiva.

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 FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be

4.9 Overdosering

Bij de behandeling van een overdosis met een geneesmiddel, moet men steeds in gedachten houden dat de patiënt meerdere geneesmiddelen kan hebben ingenomen.

Vanuit de post-marketing ervaring blijkt dat overdoses met lorazepam voornamelijk voorkomen in combinatie met alcohol of andere medicijnen. Een vergiftiging met benzodiazepines, in combinatie met andere sedatieve geneesmiddelen, met alcohol of in geval van een onderliggende pathologie kan fataal zijn.

Symptomen

Een overdosis met benzodiazepines komt in het algemeen tot uiting via een depressie van het CZS. De symptomen kunnen variëren in ernst en omvatten slaperigheid, mentale verwarring, lethargie, dysarthrie, ataxie, paradoxale reacties, hypotensie, hypotonie, ademhalingsdepressie, cardiovasculaire depressie, coma (stadia 1 tot 3) en overlijden van de patiënt.

Behandeling

De algemene symptomatische behandeling en ondersteuning zijn aangeraden; het is aangeraden om de vitale functies op te volgen.

Indien het gaat om een recente overdosis, kan men een braakreflex uitlokken; indien er een risico is op aspiratie, is uitlokken van de braakreflex niet aangeraden.

Een maagspoeling kan worden toegepast indien ze wordt uitgevoerd kort na de inname of bij symptomatische patiënten. De toediening van geactiveerde kool kan ook worden gebruikt om de absorptie van het geneesmiddel te verminderen. Hypotensie is onwaarschijnlijk, maar ze kan worden behandeld met noradrenaline.

Lorazepam is minder geschikt voor dialyse. Het glucuronide van lorazepam, inactieve metaboliet, is goed dialyseerbaar.

Flumazenil, een antagonist van benzodiazepines, kan worden gebruikt bij gehospitaliseerde patiënten als aanvulling – niet in de plaats van – op een adequate behandeling van de overdosering met benzodiazepines. Men moet zich eerst informeren over het product flumazenil. Het gebruik van flumazenil is gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeld worden met tricyclische antidepressiva, bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die convulsies kunnen veroorzaken, en in geval van ECG afwijkingen zoals verlenging van het QRS of QT interval (wat een gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva doet vermoeden). De arts moet zich bewust zijn van het risico op convulsies in associatie met een behandeling met flumazenil, in het bijzonder bij langdurige gebruikers van benzodiazepines en in geval van overdosis met tricyclische antidepressiva.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Benzodiazepinederivaten, ATC-code: N05BA06

Lorazepam is het 7-chloro-5-(o-chloro-phenyl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-one.

Lorazepam is een geneesmiddel van de klasse van de benzodiazepines. Benzodiazepines bezitten anxiolytische, hypno-sedatieve en spierverslappende eigenschappen. Het onderliggende werkingsmechanisme van de benzodiazepines werd nog niet geheel opgehelderd doch blijkt complex te verlopen.

Benzodiazepines oefenen waarschijnlijk hun werking uit door binding aan specifieke receptoren op verschillende plaatsen in het centrale zenuwstelsel, hetzij door versterking van het synaptische of presynaptische inhibitie-effect dat optreedt door bemiddeling van het gamma-aminoboterzuur (GABA) hetzij door directe werking op de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het opwekken van de actiepotentiaal.

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 a 16 uur. Bij therapeutische concentraties wordt lorazepam voor ongeveer 90% gebonden aan plasma-eiwitten. De plasmaspiegels van lorazepam zijn evenredig met de toegediende dosis.

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 N-dealkylerende 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 patienten, maar de eliminatiehalfwaardetijd werd niet significant beïnvloed.

Bij patienten 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 een enkele dosis gegeven werd aan patienten 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 glucuronidemetaboliet was significant verminderd. In een studie waarin lorazepam subchronisch werd toegediend aan 2 patienten 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 substantiele klaring van het inactieve glucuronide uit het plasma.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lorazepam EG 1 mg tabletten

Lactose

Tarwezetmeel

Gelatine

Magnesiumstearaat

Lorazepam EG 2,5 mg tabletten

Lactose

Gepregelatiniseerd maïszetmeel

Magnesiumstearaat

Watervrij colloïdaal silicium

Chinoline geel (E104)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Lorazepam EG 1 mg tabletten: 3 jaar
Lorazepam EG 2,5 mg tabletten: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Lorazepam EG 1 mg tabletten
Bewaren beneden 25°C.

Lorazepam EG 2,5 mg tabletten:
Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lorazepam EG 1 mg tabletten
Blisterverpakking met 20, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten - unit dose.

Lorazepam EG 2,5 mg tabletten
Blisterverpakking met 20, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten - unit dose.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Lorazepam EG 1 mg tabletten: BE122437
Lorazepam EG 2,5 mg tabletten: BE122421

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 maart 1983
Datum van laatste verlenging: 25 april 2005

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2020
Datum van herziening van de tekst: 08/2020