

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lorazepam AB 1 mg tabletten

Lorazepam AB 2,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lorazepam AB 1 mg: elke tablet bevat 1 mg lorazepam.

Lorazepam AB 2,5 mg: elke tablet bevat 2,5 mg lorazepam.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet Lorazepam AB 1 mg bevat 62 mg lactose.

Elke tablet Lorazepam AB 2,5 mg bevat 155 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Lorazepam AB 1 mg tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde tabletten van ongeveer 6,5 mm met een platte, afgeschuinde rand, zonder deklaag, met 'L' en '1' gescheiden door een breukstreep aan één zijde en glad aan de andere zijde. De tabletten kunnen in gelijke doses worden verdeeld.

Lorazepam AB 2,5 mg tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde tabletten van ongeveer 9 mm met een platte, afgeschuinde rand, zonder deklaag, met 'L' en '2.5' gescheiden door een breukstreep aan één zijde en onbedrukt aan de andere zijde. De tabletten kunnen in gelijke doses verdeeld worden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Symptomatische kortdurende behandeling van angst en slapeloosheid veroorzaakt door angst, wanneer de angst ernstig is, invaliderend of de persoon onaanvaardbaar ongerust maakt.
- Premedicatie vóór diagnostische procedures of vóór chirurgische ingrepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis en de duur van het gebruik moeten worden aangepast aan de individuele respons, de therapeutische indicatie en de ernst van de ziekte. Als basisregel moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden en de duur van de behandeling zo kort mogelijk (niet langer dan 4 weken, inclusief het afbouwproces).

Behandeling van angst en slaapstoornissen veroorzaakt door angst

De dagelijkse dosis is over het algemeen 0,5 tot 2,5 mg Lorazepam AB, verdeeld over 2 tot 3 enkelvoudige doses of als enkelvoudige avonddosis. In individuele gevallen, vooral bij klinisch gebruik, kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot maximaal 7,5 mg, rekening houdend met alle voorzorgsmaatregelen.

Als de nadruk ligt op slaapstoornissen die behandeling vereisen, kan de dagelijkse dosis (0,5 tot 2,5 mg Lorazepam AB) worden ingenomen als een eenmalige dosis ongeveer een half uur voor het slapen gaan.

Als de dagdosis 's avonds als eenmalige dosis wordt ingenomen, mag dit niet op een volle maag. Als gevolg van een vertraagde aanvang van het effect en afhankelijk van de duur van de slaaperiode kan er de volgende dag een katereffect optreden (zie rubriek 4.4).

Bij acute ziekten dient het gebruik van Lorazepam AB beperkt te blijven tot eenmalige doses of gedurende enkele dagen. Bij chronische ziekten is de duur van het gebruik afhankelijk van de progressie. Na 2 weken dagelijkse inname dient de arts door geleidelijke dosisverlaging te verduidelijken of behandeling met Lorazepam AB nog steeds geïndiceerd is.

Er dient te worden opgemerkt dat na langdurig gebruik (meer dan 1 week) en bij abrupt stoppen met dit geneesmiddel, slaapstoornissen, toestanden van angst en spanning, innerlijke rusteloosheid en agitatie tijdelijk in overdreven vorm kunnen terugkeren. De behandeling mag daarom niet abrupt worden gestaakt, maar moet worden beëindigd door een geleidelijke dosisverlaging.

Premedicatie vóór diagnostische procedures of vóór chirurgische ingrepen

1 tot 2,5 mg Lorazepam AB op de avond vóór en/of 2 tot 4 mg ongeveer 1 tot 2 uur vóór de ingreep.

De tabletten kunnen zonder voedsel worden ingenomen.

Speciale bevolkingsgroepen

Oudere of verzwakte patiënten

Verlaag bij oudere en verzwakte patiënten de aanvangsdosis met ongeveer 50% en pas de dosering aan als dit nodig is en wordt verdragen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verstoorde leverfunctie

Bij patiënten met een matige tot lichte leverfunctiestoornis kunnen lagere doses afdoende zijn. De startdosis moet de helft zijn van de aanbevolen dosis voor volwassenen. Dergelijke patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op klinische respons en verdraagbaarheid, en de dosis moet dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.4). Lorazepam AB is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een ernstige tot lichte nierfunctiestoornis kan een lagere dosis voldoende zijn. De startdosis moet de helft zijn van de aanbevolen dosis voor volwassenen. Dergelijke patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op klinische respons en verdraagbaarheid en de dosis moet dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

Lorazepam AB dient niet te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, aangezien de veiligheid en werkzaamheid bij deze populatie niet zijn vastgesteld, behalve zoals hieronder aangegeven.

Leeftijd jonger dan 6 jaar:

Lorazepam AB is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan zes jaar (zie rubriek 4.3).

Leeftijd 6 - 12 jaar:

Premedicatie vóór diagnostische procedures of vóór chirurgische ingrepen: 0,5 mg - 1 mg, of 0,05 mg / kg lichaamsgewicht mag niet worden overschreden. De dosis moet één tot twee uur voor de ingreep worden ingenomen.

Leeftijd 13 - 18 jaar:

Premedicatie vóór diagnostische procedures of vóór chirurgische ingrepen: 1 mg - 4 mg één tot twee uur voor de ingreep.

Wijze van toediening

Lorazepam AB is voor oraal gebruik.

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt met wat vloeistof (bijv. met een half tot een glas water).

Met de breukstreep kun je de tablet breken als je moeite hebt om het in zijn geheel door te slikken. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere benzodiazepinen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- myasthenia gravis
- acute intoxicatie met alcohol of CNS-depressiva (bijv. hypnotica of analgetica, neuroleptica, antidepressiva en lithium)
- ernstige leverinsufficiëntie (kan encefalopathie veroorzaken)
- slaapapneusyndroom
- ernstige ademhalingsinsufficiëntie (bijv. chronische obstructieve longziekte)
- kinderen jonger dan 6 jaar

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij het begin van de behandeling moet de behandelend arts de individuele reactie van de patiënt op het geneesmiddel controleren, zodat een relatieve overdosering zo snel mogelijk kan worden opgespoord. Dit geldt in het bijzonder voor kinderen, oudere patiënten en patiënten met een verminderde gezondheidstoestand. Deze patiënten kunnen een gevoeliger reactie op het effect van Lorazepam AB vertonen en moeten daarom tijdens de therapie vaker worden gecontroleerd.

Depressie of andere psychiatrische aandoeningen

Lorazepam AB is niet bedoeld voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen of depressieve stoornissen. Bij depressieve patiënten is de mogelijkheid van het ontstaan of verergeren van depressieve symptomen te verwachten. Behandeling met benzodiazepinen kan bij deze patiënten suïcidale neigingen ontmaskeren; behandeling met benzodiazepinen dient niet plaats te vinden zonder adequate antidepressieve therapie.

Zelfmoord

Sommige epidemiologische studies wijzen op een verhoogde incidentie van suïcide en suïcidepogingen bij patiënten met of zonder depressie, die behandeld worden met benzodiazepinen of hypnotica, waaronder Lorazepam AB. Een oorzakelijk verband is echter niet aangetoond.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Hoewel de biologische beschikbaarheid en het metabolisme van Lorazepam AB niet significant veranderen bij nierfunctiestoornissen en alleen significant veranderen bij ernstige leverfunctiestoornissen, is voorzichtigheid geboden vanwege de waargenomen grotere gevoeligheid voor het effect van deze geneesmiddelen; dit geldt ook voor oudere patiënten, die een groter risico lopen om te vallen, vooral als zij 's nachts opstaan.

Verergering van leverencefalopathie kan optreden bij gebruik van Lorazepam AB.

Bloeddyscrasie

Bij sommige patiënten die benzodiazepinen gebruiken, zijn bloeddyscrasie en verhoogde leverenzymenwaarden vastgesteld. Periodiek onderzoek van de hematologische en leverfunctie wordt aanbevolen wanneer herhaalde behandelingen klinisch noodzakelijk worden geacht.

Hypotensie

Hoewel hypotensie slechts zelden is voorgekomen, moeten benzodiazepinen met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten bij wie een daling van de bloeddruk kan leiden tot cardiovasculaire of cerebrovasculaire complicaties; dit is met name van belang bij oudere patiënten.

Kater

Hoewel Lorazepam AB behoort tot de benzodiazepinen met een middellange halfwaardetijd, kunnen katereffecten optreden, vooral bij hogere doses en als de duur van de slaap te kort is. Daarom moet ervoor worden gezorgd dat voldoende slaaptijd (ongeveer 7 tot 8 uur) beschikbaar is (zie rubriek 4.2).

Amnesie

Voorbijgaande anterograde amnesie of geheugenstoornis is gemeld in verband met het gebruik van benzodiazepinen.

Patiënten moeten ook nauwkeurige instructies krijgen over hoe zij hun dagelijkse leven moeten leiden, rekening houdend met hun specifieke levensstijl (bijv. beroep).

Paradoxe reacties

Er zijn zelden meldingen van paradoxale reacties bij het gebruik van benzodiazepinen (zie rubriek 4.8). Dergelijke reacties zijn vooral te verwachten bij kinderen en ouderen. De behandeling met Lorazepam AB dient te worden gestaakt indien paradoxale reacties optreden.

Ademhalingsdepressie

Mogelijk fatale ademhalingsdepressie kan optreden bij gebruik van benzodiazepinen, waaronder Lorazepam AB.

Spierzwakte

Lorazepam AB kan spierzwakte veroorzaken. Daarom is bij patiënten met reeds bestaande spierzwakte of spinale of cerebellaire ataxie bijzondere voorzichtigheid geboden en kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn.

Acuut nauwe hoek glaucoom

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met acuut nauwe hoek glaucoom.

Afhankelijkheid

Lorazepam AB heeft een primair afhankelijkheidspotentieel. Zelfs bij dagelijkse inname gedurende enkele weken bestaat het risico dat psychische en lichamelijke afhankelijkheid kan ontstaan. Dit geldt niet alleen voor oneigenlijk gebruik van bijzonder hoge doses, maar ook voor het therapeutische dosisbereik. Het risico neemt toe met de duur van het gebruik en de dosis en is hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van alcohol of geneesmiddelen en bij patiënten met zware persoonlijkheidsstoornissen. In principe mogen benzodiazepinen alleen voor korte periodes worden voorgeschreven (bijv. 2 tot 4 weken). Voortgezet gebruik dient alleen

plaats te vinden indien strikt geïndiceerd na zorgvuldige afweging van het therapeutische voordeel versus het risico op gewenning en afhankelijkheid. Langdurig gebruik van Lorazepam AB wordt afgeraden (zie rubriek 4.8).

Ontwenningssverschijnselen

Afhankelijkheid kan leiden tot ontwenningssverschijnselen, vooral als de behandeling abrupt wordt gestaakt (zie rubriek 4.8). Daarom moet Lorazepam AB altijd geleidelijk worden gestaakt.

Het kan nuttig zijn de patiënt te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en dat deze geleidelijk zal worden gestaakt. De patiënt dient ook gewezen te worden op de mogelijkheid van “rebound” verschijnselen om angst te minimaliseren, mochten deze zich voordoen.

Tolerantie

Enige vermindering van de effectiviteit van de sederende effecten (tolerantie) van benzodiazepinen kan optreden na herhaald gebruik gedurende enkele weken.

Misbruik

Misbruik van benzodiazepinen is gemeld. Patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van geneesmiddelen en/of alcohol lopen een bijzonder risico.

Alcohol

Patiënten moeten erop gewezen worden dat, aangezien hun tolerantie voor alcohol en andere CNS-depressiva zal afnemen in de aanwezigheid van Lorazepam AB, CNS-depressiva moeten worden vermeden of in verlaagde dosis moeten worden ingenomen en alcohol moet worden vermeden.

Risico's van gelijktijdig gebruik met opioïden:

Gelijktijdig gebruik van Lorazepam AB en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van benzodiazepinen en opioïden te worden gereserveerd voor patiënten voor wie geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn.

Als besloten wordt om Lorazepam AB gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2). De patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt ten eerste aanbevolen om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) op de hoogte te brengen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Anafylactische/anafylactoïde reacties

Ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties zijn gemeld bij gebruik van benzodiazepinen. Na innamen van de eerste dosis of volgende doses benzodiazepinen zijn gevallen van angio-oedeem gemeld waarbij de tong, glottis of larynx betrokken was. Sommige patiënten hebben andere symptomen ervaren tijdens het gebruik van benzodiazepinen, zoals dyspneu, zwelling van de keel of misselijkheid en braken. Sommige patiënten moesten worden behandeld als een medisch noodgeval. Als angio-oedeem optreedt met betrokkenheid van de tong, glottis of larynx, kan occlusie van de luchtwegen optreden en fataal zijn. Bij patiënten die angio-oedeem ervaren tijdens de behandeling met een benzodiazepine, mag geen nieuwe blootstelling aan het geneesmiddel plaatsvinden.

Oudere patiënten

Lorazepam AB dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen vanwege het risico op sedatie en/of musculoskeletale zwakte die het risico op vallen kan verhogen, met ernstige gevolgen bij deze populatie. Oudere patiënten dienen een lagere dosis te krijgen (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het risico op vallen.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar mogen niet worden behandeld met Lorazepam AB, tenzij strikt geïndiceerd voor sedatie voorafgaand aan diagnostische procedures, evenals voorafgaand aan chirurgische ingrepen. Voor kinderen jonger dan 6 jaar is Lorazepam AB gecontra-indiceerd.

Lorazepam AB bevat lactosemonohydraat

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer lorazepam gelijktijdig wordt toegediend met andere CNS-depressiva (bijv. neuroleptica, anxiolytica, antidepressiva, hypnotica/sedativa, anesthetica, bètablokkers, opiaatachtige analgetica, sedatieve antihistaminica, anti-epileptica) en alcohol, kunnen de CNS-depressieve effecten wederzijds versterkt worden.

Alcohol

Gelijktijdige inname van alcohol moet worden vermeden.

De sedatieve effecten van lorazepam kunnen worden versterkt wanneer het geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met alcohol. Dit beïnvloedt de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Verdovende pijnstillers/opioïden

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen en opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege een additief CNS-depressief effect. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4). Versterking van de euforie geïnduceerd door narcotische analgetica kan optreden bij gebruik van benzodiazepinen, wat leidt tot een toename van psychische afhankelijkheid.

Spierverslappers

Het effect van spierverslappers en pijnstillers kan versterkt worden.

Anticonvulsiva

Gelijktijdige toediening van lorazepam en valproïnezuur kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties en verminderde klaring van lorazepam. Als valproïnezuur gelijktijdig wordt toegediend, moet de dosis lorazepam met ongeveer 50% worden verlaagd. Gelijktijdige inname van fenobarbital kan leiden tot een additief CNS effect.

Cytochroom P-450 enzymremmers

Remmers (bijv. cimetidine, isoniazide; erytromycine; omeprazol; esomeprazol) verminderen de klaring en kunnen de werking van benzodiazepinen versterken. Itraconazol, ketoconazol en in mindere mate fluconazol en voriconazol zijn krachtige remmers van het cytochroom P450-isoenzym CYP3A4 en kunnen de plasmaspiegels van benzodiazepinen verhogen. De effecten van benzodiazepinen kunnen worden versterkt en verlengd door gelijktijdig gebruik. Een dosisverlaging van de benzodiazepine kan nodig zijn.

Inductoren van cytochroom P-450 enzymen (bijv. rifampicine) kunnen de klaring van benzodiazepinen verhogen.

Clozapine: Bij gelijktijdig gebruik van lorazepam en clozapine kunnen duidelijke sedatie, overmatig speekselen en verminderde coördinatie van bewegingen optreden.

Loxapine: gelijktijdige toediening heeft geleid tot meldingen van buitensporige stupor, aanzienlijke vermindering van de ademhalingsfrequentie en bij één patiënt hypotensie.

Antihypertensiva, vasodilatoren en diuretica: Versterkt hypotensief effect met ACE-remmers, alfablokkers, angiotensine-II-receptorantagonisten, calciumkanaalblokkers, adrenerge neuronblokkers, bètablokkers, moxonidine, nitraten, hydralazine, minoxidil, natriumnitroprusside en diuretica.

Probenecid: Gelijktijdige toediening van lorazepam en probenecide kan leiden tot een snellere aanvang van de werking of een verlengd effect van lorazepam, als gevolg van een verlenging van de halfwaardetijd en een afname van de totale klaring. Bij gelijktijdige toediening van probenecide moet de dosis lorazepam met ongeveer 50% worden verlaagd.

Natriumoxybaat

Gelijktijdig gebruik van natriumoxybaat moet worden vermeden (versterkte effecten van natriumoxybaat).

Theofylline/aminofylline: Het gebruik van theofylline of aminofylline kan het sedatieve effect van benzodiazepinen, waaronder lorazepam, verminderen.

Andere geneesmiddelen die het kalmerende effect van lorazepam versterken

- Cisapride, lofexidine, nabilon, disulfiram en de spierverslappers - baclofen en tizanidine
- Versterkt sedatief effect met alfablokkers of moxonidine.
- Dopaminergica: Mogelijk antagonisme van het effect van levodopa
- Antacida: Gelijktijdig gebruik kan absorptie van lorazepam vertragen
- Zidovudine: Verhoogde klaring van zidovudine door lorazepam
- Oestrogeen bevattende anticonceptiva: Mogelijke remming van levermetabolisme van lorazepam

Cafeïne

Gelijktijdig gebruik kan leiden tot verminderde sedatieve en anxiolytische effecten van lorazepam.

Grapefruitsap

Remming van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van lorazepam verhogen (mogelijk verhoogde sedatie en amnesie). Deze interactie kan van weinig belang zijn bij gezonde personen, maar het is niet duidelijk of andere factoren zoals ouderdom of levercirrose het risico op bijwerkingen bij gelijktijdig gebruik verhogen.

Omdat de aard en omvang van interacties in individuele gevallen niet betrouwbaar kunnen worden voorspeld bij patiënten die langdurig met andere geneesmiddelen worden behandeld, is bijzondere voorzichtigheid geboden, vooral bij het begin van de behandeling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Talrijke gegevens uit cohortonderzoeken hebben geen malformatieve effecten aangetoond bij blootstelling aan benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. In enkele case-control epidemiologische onderzoeken is echter een toename van de incidentie van lip- of gehemeltespleten waargenomen bij gebruik van benzodiazepinen. Volgens deze gegevens is de incidentie van lip- of gehemeltespleten bij pasgeborenen minder dan 2/1.000 na blootstelling aan benzodiazepinen tijdens de zwangerschap, terwijl de verwachte incidentie in de algemene bevolking 1/1.000 is.

Verminderde foetale beweging en variabiliteit in de foetale hartslag zijn beschreven in gevallen waarin hoge doses benzodiazepinen zijn gebruikt in het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap. Behandeling met benzodiazepinen in de late zwangerschap, zelfs in lage doses, kan

verantwoordelijk zijn voor tekenen van blootstelling bij de pasgeborene zoals axiale hypotonie en zuigproblemen die leiden tot een lage gewichtstoename. Deze verschijnselen zijn omkeerbaar, maar kunnen 1 tot 3 weken duren, afhankelijk van de halfwaardetijd van de voorgeschreven benzodiazepine. Bij hoge doses kunnen ademhalingsdepressie of apneu en hypothermie optreden bij de pasgeborene.

Daarnaast is neonataal onttrekkingssyndroom mogelijk, zelfs als er geen tekenen van blootstelling zijn. Het wordt met name gekenmerkt door hyperexciteerbaarheid, rusteloosheid en trillen bij de pasgeborene, optredend na de bevalling. De tijd tot het optreden hangt af van de eliminatiehalfwaardetijd van het geneesmiddel en kan aanzienlijk zijn als deze lang is.

Lorazepam AB wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Als het geneesmiddel wordt voorgeschreven aan een vrouw die zwanger kan worden, moet zij worden gewaarschuwd contact op te nemen met haar arts over het staken van het gebruik van het geneesmiddel als zij zwanger wil worden of vermoedt zwanger te zijn.

Borstvoeding

Omdat lorazepam wordt uitgescheiden in de moedermelk, mag het niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding, tenzij het verwachte voordeel voor de vrouw opweegt tegen het potentiële risico voor de zuigeling (zie rubriek 5.2). Sedatie en onvermogen om te zogen zijn opgetreden bij pasgeborenen van zogende moeders die benzodiazepinen gebruikten. Zuigelingen van moeders die borstvoeding geven, moeten worden gecontroleerd op farmacologische effecten (bijv. sedatie, prikkelbaarheid).

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

Zelfs bij gebruik volgens voorschrift heeft lorazepam een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Dit geldt vooral in interactie met alcohol.

Daarom moeten patiënten zich onthouden van autorijden, het gebruik van machines of andere gevaarlijke activiteiten, totdat is aangetoond dat hun reactievermogen niet wordt beïnvloed door lorazepam. De beslissing moet worden genomen door de behandelend arts in elk individueel geval, rekening houdend met de individuele respons en de respectieve dosering.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn vooral te verwachten bij het begin van de behandeling, als de dosis te hoog is en bij de patiëntengroepen die in rubriek 4.3 en 4.4 worden genoemd. Zij kunnen spontaan verdwijnen in de loop van de verdere behandeling en/of bij verlaging van de dosis.

De volgende categorieën worden gebruikt om de frequentie van bijwerkingen uit te drukken:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$

Zeldzaam: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$

Zeer zeldzaam: $< 1/10.000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Bloed-en lymfestelselaandoeningen:

Zeer zeldzaam: leucopenie

Niet bekend: trombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie

Zenuwstelselaandoeningen:

Benzodiazepinen veroorzaken dosisafhankelijke depressie van het CZS.

Zeer vaak: sedatie, vermoeidheid, slaperigheid

Vaak: ataxie, verwardheid, depressie, ontmaskering van depressie, duizeligheid

Soms: veranderingen in libido, impotentie, minder intens orgasme

Zelden: verminderde alertheid

Niet bekend: verlengde reactietijden, extrapyramidale symptomen, tremor, visuele stoornissen (diplopie, wazig zien), dysartrie/onscherpe spraak, hoofdpijn, convulsies/aanvallen, amnesie, ontremming, euforie, coma, suïcidale gedachten/poging, verminderde oplettendheid/concentratie, evenwichtsstoornissen, duizeligheid, paradoxale reacties, zoals angst, agitatie, waan, prikkelbaarheid, agressief gedrag (vijandigheid, agressie, woede), slaapstoornissen/slapeloosheid, seksuele opwindings, hallucinaties, psychosen.

Als dergelijke reacties optreden, moet de behandeling met Lorazepam AB worden beëindigd.

Hartaandoeningen:

Niet bekend: hypotensie, lichte daling van de bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Niet bekend: ademhalingsdepressie (dosisafhankelijk in ernst), apneu, verergering van slaapapneu, verergering van obstructieve longziekte

Maag-darmstelselaandoeningen:

Soms: misselijkheid

Zelden: speekselvloedveranderingen

Niet bekend: constipatie

Lever- en galaandoeningen:

Niet bekend: verhoogde bilirubine, geelzucht, verhoogde levertransaminasen, verhoogde alkalische fosfatase

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: huiduitslag

Niet bekend: allergische huidreacties, alopecia

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: spierzwakte, lusteloosheid

Niet bekend: overgevoelighedsreacties, anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem, syndroom van ongepast antidiuretisch hormoon (SIADH), hyponatriëmie, hypothermie

Afhankelijkheid/misbruik

Zelfs na een behandelingsperiode van enkele dagen met dagelijkse inname van lorazepam kunnen ontwenningsverschijnselen (bijv. slaapstoornissen, meer dromen) optreden bij het staken van de therapie, vooral wanneer dit abrupt gebeurt. Angst, spanningstoestanden, agitatie en innerlijke rusteloosheid kunnen in overdreven vorm terugkeren (reboundverschijnselen). Andere symptomen die gemeld zijn na het staken van benzodiazepinen zijn hoofdpijn, depressie, verwardheid, prikkelbaarheid, zweten, dysforie, duizeligheid, verlies van realiteit, gedragsstoornissen, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht en aanraking, verminderde waarneming, onwillekeurige bewegingen, misselijkheid, braken, diarree, verlies van eetlust, hallucinaties/delirium, convulsies/seizoenen, tremor, buikkrampen, myalgie, agitatie-toestanden, hartkloppingen, tachycardie, paniekaanvallen, duizeligheid, hyperreflexie, kortetermijngeheugenverlies en hyperthermie. Bij chronisch gebruik van lorazepam bij patiënten met epilepsie of bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de aanvalsdrempel verlagen (bijv. antidepressiva), kan abrupt stoppen leiden tot frequentere aanvallen. Het risico op onthoudingsverschijnselen neemt toe met de duur van het gebruik en de dosis. Deze verschijnselen

kunnen meestal worden vermeden door een geleidelijke dosisverlaging.

Er zijn aanwijzingen voor tolerantieontwikkeling met betrekking tot het sedatieve effect van benzodiazepinen.

Lorazepam heeft een misbruikpotentieel. Patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van geneesmiddelen en/of alcohol lopen een bijzonder risico.

Melding van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Als basisregel moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid van meervoudige intoxicatie, bv. inname van verschillende geneesmiddelen met zelfmoordintentie. Uit het spontane meldsysteem zijn gevallen bekend van overdosering met lorazepam, voornamelijk in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen.

Symptomen van intoxicatie

Een overdosis benzodiazepine manifesteert zich meestal als een CNS-depressie van verschillende ernst, variërend van slaperigheid tot een comateuze toestand.

Symptomen van een lichte overdosering zijn slaperigheid, verwardheid, slaperigheid, lethargie, ataxie, dysartrie, paradoxale reacties, hypotonie van het spierstelsel en verlaging van de bloeddruk. In gevallen van ernstige intoxicatie kunnen centrale ademhalings- en bloedsomloopdepressie, bewusteloosheid en dodelijke afloop optreden (intensieve bewaking is vereist). In de regressiefase van de intoxicatie zijn ernstige vormen van agitatie waargenomen.

Behandeling van intoxicatie

Over het algemeen worden standaard ondersteunende en symptomatische maatregelen aanbevolen; vitale parameters moeten gecontroleerd worden. Geïnduceerd braken wordt niet aanbevolen als er een risico op aspiratie bestaat. Maagspoeling kan aangewezen zijn indien tijdig uitgevoerd, of bij patiënten met symptomen van intoxicatie. Absorptie kan ook beperkt worden door toediening van geactiveerde houtskool. Assistentie beademing bij ademhalingsfalen. Hypotensie kan worden behandeld met plasmavervangende vloeistof.

Hoewel in ernstige gevallen flumazenil, een specifieke benzodiazepine-antagonist, kan worden gebruikt als antidotum, is dit slechts één onderdeel van een uitgebreide medische behandeling van een overdosis. Hierbij kunnen epileptische aanvallen optreden. Lorazepam wordt nauwelijks verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Zenuwstelsel; psycholeptica; anxiolytica; benzodiazepine derivaten

ATC-code: N05BA06

Lorazepam is een benzodiazepine met een korte tot middellange werkingsduur.

Lorazepam is een psychotrope stof uit de klasse van 1,4 benzodiazepinen met anxiolytische, spanningsverminderende en agitatieverlagende eigenschappen, evenals sedatieve en hypnotische effecten. Bovendien vertoont lorazepam myorelaxerende en anticonvulsieve effecten.

Lorazepam heeft een zeer hoge affiniteit voor specifieke bindingsplaatsen in het centrale zenuwstelsel. Deze benzodiazepine-receptoren staan in nauwe functionele relatie tot de receptoren van de remmende neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA). Na binding aan de benzodiazepine receptor versterkt lorazepam het remmende effect van GABA-erge transmissie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt lorazepam snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. Bij een dosis van 2 mg variëren de gemeten gemiddelde absorptiehalfwaardetijden tussen 10,8 en 40,4 minuten. Piekplasma'spiegels worden na 1 tot 2 uur bereikt. Na een enkelvoudige dosis van 1 mg is de piekplasma'spiegel ongeveer 10 tot 15 ng/mL.

Wanneer 2 mg lorazepam oraal wordt toegediend, is de vastgestelde waarde voor biologische beschikbaarheid in vergelijking met intraveneuze toediening 94,1%.

Distributie

Het verdelingsvolume is ongeveer 1,3 L/kg. Gegevens over de plasma-eiwitbinding van lorazepam, die voornamelijk gebonden is aan albumine, variëren van 80,4 tot 93,2%, wat iets boven de waarden van 65 tot 70% ligt die zijn vastgesteld voor de belangrijkste metaboliet, lorazepam glucuronide.

De concentraties van lorazepam en het conjugaat in de cerebrospinale vloeistof zijn aanzienlijk lager dan de gelijktijdige plasmaconcentraties (gemiddeld minder dan 5 % van de respectieve plasma'spiegels).

Lorazepam en lorazepam glucuronide passeren de placentabarrière en komen in de foetale circulatie en het vruchtwater.

Kleine hoeveelheden lorazepam en glucuronide worden uitgescheiden in de moedermelk. Ongeveer 13 % van de piek maternale serumconcentraties zijn gemeten voor lorazepam en ongeveer 20 % voor het glucuronide.

Biotransformatie

De belangrijkste metaboliet van lorazepam, die vrijwel volledige biotransformatie ondergaat, is het glucuronide, dat in dierproeven nauwelijks farmacologische werking heeft.

Na intraveneuze toediening van 4 mg lorazepam kan de concentratie van het glucuronide, dat wordt gevormd met een halfwaardetijd van ongeveer 3,8 uur, al na enkele minuten worden gemeten. De concentratie van deze metaboliet bereikt een plateau na 4 uur, dat wordt gehandhaafd gedurende ongeveer 8 uur.

Eliminatie

Voor de eliminatiehalfwaardetijd worden in verschillende onderzoeken waarden van 12 tot 16 uur gerapporteerd. De eliminatiehalfwaardetijd bepaald voor het glucuronide is 12,9 tot 16,2 uur.

Bij een orale dosis van 3 mg lorazepam/dag werd de steady-state concentratie bereikt na 2 tot 3 dagen. De gemiddelde steady-state dalconcentratie was 25,3 ng/mL, maar er werden zeer duidelijke interindividuele verschillen gevonden (17,1 tot 43,8 ng/mL). De vergelijking van halfwaardetijden gemeten na eenmalige toediening en in de wash-out fase, respectievelijk (14,9 uur versus 14,2 uur) toont aan dat lorazepam noch de afbraak remt noch induceert. De accumulatie ratio (AUC dag 8/AUC dag 1) bleek 1,88 te zijn.

Na inname van 2 mg ¹⁴C lorazepam werd 87,8% van de radioactiviteit teruggevonden in de 120-uurs urine en 6,6% in de feces. Via de urine wordt minder dan 0,5 % van de dosis uitgescheiden als onveranderd lorazepam. De belangrijkste metaboliet in de 120-uurs urine is het glucuronide (74,5 % van de dosis).

In de eerste levensdagen kan de eliminatiehalfwaardetijd 2 tot 4 maal zo lang zijn als de maternale halfwaardetijd. Afgezien van deze eerste levensdagen vertoont de terminale eliminatiehalfwaardetijd geen significante leeftijdsafhankelijkheid.

Verminderde nierfunctie

Absorptie, klaring en eliminatie van lorazepam zijn vrijwel onveranderd bij nierfunctiestoornissen, maar eliminatie van het farmacodynamisch inactieve glucuronide is aanzienlijk vertraagd. De biliaire eliminatie neemt toe met toenemende nierfunctiestoornis en accumulatie van het lorazepam glucuronide.

Hemodialyse had vrijwel geen effect op de farmacokinetiek van ongeconjugeerd lorazepam, maar het inactieve glucuronide werd in aanzienlijke mate uit het plasma verwijderd.

Verminderde leverfunctie

De klaring van lorazepam wordt niet significant veranderd door leveraandoeningen (hepatitis, cirrose). Ernstige leverfunctiestoornissen kunnen echter leiden tot een verlenging van de terminale halfwaardetijd.

5.3 Farmacokinetische eigenschappen

Niet-klinische gegevens laten geen speciaal gevaar voor mensen zien, gebaseerd op conventionele onderzoeken naar toxiciteit bij eenmalige en herhaalde doses, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Lorazepam vertoonde geen teratogeen potentieel en tastte de vruchtbaarheid niet aan in reproductietoxiciteitsonderzoeken bij konijnen, ratten en muizen. Bij de nakomelingen werden echter gedragsstoornissen vastgesteld na langdurige blootstelling van de moederdieren aan benzodiazepinen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cellulose microkristallijn (graad 101 & 102)

Lactosemonohydraat

Kaliumpolacriline

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Blisterverpakkingen: De blisterverpakkingen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

HDPE containers: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lorazepam AB is beschikbaar in blisterverpakkingen van helder PVC/PE/PVdC-aluminiumfolie en witte ondoorzichtige HDPE containers die worden afgesloten met een witte ondoorzichtige polypropyleen sluiting. Elke HDPE container bevat silicagel als droogmiddel.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 20, 25, 30, 40, 50, 60 tabletten.

HDPE containers: 500 en 1000 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel.

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

Lorazepam AB 1 mg (blisterverpakking) : BE663926

Lorazepam AB 2,5 mg (blisterverpakking) : BE663928

Lorazepam AB 1 mg (HDPE container) : BE663927

Lorazepam AB 2,5 mg (HDPE container) : BE663929

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENGING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste vergunning: 21/02/2025

B. Datum van hernieuwing van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 05/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2025