

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lorazepam Hualan 0,25 mg tabletten  
Lorazepam Hualan 0,5 mg tabletten  
Lorazepam Hualan 1 mg tabletten  
Lorazepam Hualan 2,5 mg tabletten

### **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke 0,25 mg tablet bevat 0,25 mg lorazepam.  
Elke 0,5 mg tablet bevat 0,5 mg lorazepam.  
Elke 1 mg tablet bevat 1 mg lorazepam.  
Elke 2,5 mg tablet bevat 2,5 mg lorazepam.

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke 0,25 mg tablet bevat 34,075 mg lactose monohydraat.  
Elke 0,5 mg tablet bevat 68,15 mg lactose monohydraat.  
Elke 1 mg tablet bevat 67,65 mg lactose monohydraat.  
Elke 2,5 mg tablet bevat 169,125 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3 FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

Lorazepam Hualan 0,25 mg tabletten:

Wit van kleur, rond, plat, met schuine rand, breukstreep aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde.  
De breukstreep dient niet om de tablet te breken. De tabletgrootte is 5,00 mm x 1,85 mm.

Lorazepam Hualan 0,5 mg tabletten:

Wit van kleur, rond, plat, met schuine rand, met de inscriptie 'L' aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde. De tabletgrootte is 6,00 mm x 2,60 mm.

Lorazepam Hualan 1 mg tabletten:

Wit van kleur, rond, plat, met schuine rand, met de inscriptie 'M' aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde. De tabletgrootte is 6,00 mm x 2,60 mm.

Lorazepam Hualan 2,5 mg tabletten:

Wit van kleur, rond, plat, met schuine rand, breukstreep aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde.  
De breukstreep dient niet om de tablet te breken. De tabletgrootte is 8,50 mm x 3,60 mm.

### **4 KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Volwassenen

Kortdurende symptomatische behandeling van angst, spanning en toestanden van agitatie, evenals de daaruit voortvloeiende slaapproblemen.

## Volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder

Premedicatie voorafgaand aan diagnostische procedures of chirurgische ingrepen.

### Opmerking:

Niet alle angst, spanning, agitatie of slaapstoornissen moet(en) worden behandeld met geneesmiddelen. Ze zijn vaak een uiting van een fysieke of psychische aandoening en kunnen worden verholpen door andere maatregelen of behandeling van de onderliggende aandoening. Angst en spanning als gevolg van dagelijkse stress dienen normaal gesproken niet te worden behandeld met een kalmeringsmiddel. Het gebruik van lorazepam als hulpmiddel om te slapen blijkt alleen gerechtvaardigd te zijn als de effecten van benzodiazepinen ook overdag gewenst zijn.

Benzodiazepinen zijn uitsluitend geïndiceerd als de stoornis ernstig is, invaliderend is of indien de persoon er extreem onder lijdt.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

De dosering en de duur van de behandeling dienen individueel te worden aangepast.

Over het algemeen dient de laagste effectieve dosis te worden voorgeschreven gedurende een zo kort mogelijke tijd. Het risico op onthoudingsverschijnselen en reboundfenomeen is groter na plotselinge stopzetting, daarom dient het geneesmiddel bij alle patiënten geleidelijk te worden afgebouwd (zie rubriek 4.4).

De duur van de behandeling mag niet langer zijn dan 4 weken, met inbegrip van het afbouwproces. Verlenging van de behandelingsperiode mag niet plaatsvinden zonder herevaluatie van de noodzaak van een voortgezette behandeling.

Verhogingen van de dosering van lorazepam dienen geleidelijk te gebeuren om bijwerkingen te helpen vermijden. De avonddosis dient te worden verhoogd vóór de dagdoses.

### *Behandeling van angst en daaruit voortvloeiende slaapstoornissen*

De dagelijkse dosis is gewoonlijk 0,5 tot 2,5 mg lorazepam, verdeeld over 2 tot 3 enkelvoudige doses of als enkelvoudige avonddosis. De dagelijkse dosis kan in individuele gevallen, in het bijzonder in intramurale omgevingen, worden verhoogd naar maximaal 7,5 mg, waarbij alle adviezen met betrekking tot voorzorgsmaatregelen in acht moeten worden genomen.

Als de focus tijdens de behandeling op slaapstoornissen ligt, kan de dagelijkse dosis (0,5 tot 2,5 mg lorazepam) worden ingenomen als enkelvoudige dosis ongeveer een half uur voor bedtijd.

### *Premedicatie voorafgaand aan diagnostische procedures en chirurgische ingrepen:*

1 tot 2,5 mg lorazepam op de avond voorafgaand aan en/of 2 tot 4 mg ongeveer 1 tot 2 uur voorafgaand aan de procedure.

### *Speciale patiëntengroepen*

#### *Pediatrische patiënten*

##### Leeftijd jonger dan 6 jaar:

Lorazepam is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar.

##### Leeftijd 6–12 jaar:

Premedicatie voorafgaand aan diagnostische procedures of chirurgische ingrepen: 0,5 mg–1 mg of 0,05 mg/kg lichaamsgewicht mag niet overschreden worden. De dosis dient 1 tot 2 uur voorafgaand aan de operatie of procedure te worden ingenomen.

##### Leeftijd 13–18 jaar:

Premedicatie voorafgaand aan diagnostische procedures of chirurgische ingrepen: 1–4 mg 1 tot 2 uur voorafgaand aan de operatie of procedure.

### *Oudere of verzwakte patiënten*

De totale dagelijkse aanvangsdosis voor oudere of verzwakte patiënten dient te worden verlaagd met ongeveer 50%. De dosis moet worden aangepast aan het vereiste effect en de individuele verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4).

#### *Patiënten met een verstoorde leverfunctie*

Bij patiënten met een verstoorde leverfunctie kunnen lagere doses voldoende zijn. De aanvangsdosis dient de helft van de aanbevolen dosis voor volwassenen te zijn. Dergelijke patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op de klinische respons en verdraagbaarheid, en de dosis dient dienovereenkomstig te worden aangepast (zie rubriek 4.4).

#### *Patiënten met een verstoorde nierfunctie*

Bij patiënten met een ernstig tot licht verstoorde nierfunctie kunnen lagere doses voldoende zijn. De aanvangsdosis dient de helft van de aanbevolen dosis voor volwassenen te zijn. Dergelijke patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op de klinische respons en verdraagbaarheid, en de dosis dient dienovereenkomstig te worden aangepast (zie rubriek 4.4).

#### *Patiënten met chronische luchtwegaandoeningen*

Lagere doses worden aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten worden ingenomen met wat vloeistof, onafhankelijk van maaltijden.

Wanneer de tabletten worden gebruikt als slaappil, mogen ze niet worden ingenomen op een volle maag, omdat er anders een vertraagde intrede van de werking en - afhankelijk van de duur van de slaap - de volgende ochtend meer na-effecten moeten worden verwacht.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Myasthenia gravis.

Slaapapneusyndroom.

Ernstige respiratoire aandoeningen (bijv. chronische obstructieve longziekte).

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

#### Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van lorazepam en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's is gelijktijdig voorschrijven van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen samen met opioïden alleen geschikt bij patiënten voor wie er geen alternatieve behandelingsopties zijn. Indien gelijktijdig voorschrijven van lorazepam met opioïden toch noodzakelijk wordt geacht, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2). De patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers (waar van toepassing) te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

#### Alcohol

Patiënten dienen het advies te krijgen dat, vanwege hun verminderde tolerantie voor alcohol en andere CZS-onderdrukkende geneesmiddelen in de aanwezigheid van lorazepam, CZS-onderdrukkende geneesmiddelen dienen te worden vermeden of in een verlaagde dosis te worden gebruikt en dat alcohol dient te worden vermeden.

#### Misbruik

Misbruik van benzodiazepinen is gemeld. In het bijzonder patiënten met een voorgeschiedenis van

geneesmiddelen- en/of alcoholmisbruik lopen een hoger risico. Er bestaat een kans op misbruik van lorazepam. Het risico is hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- en/of alcoholmisbruik.

Geneesmiddelenmisbruik is een bekend risico voor benzodiazepinen, en patiënten dienen dienovereenkomstig te worden gecontroleerd als ze lorazepam krijgen. Benzodiazepinen kunnen leiden tot oneigenlijk gebruik. Er is melding gedaan van aan een overdosis gerelateerde sterfgevallen wanneer benzodiazepinen worden misbruikt in combinatie met andere CZS-onderdrukkende geneesmiddelen zoals opioïden, andere benzodiazepinen, alcohol en/of illegale stoffen. Bij het voorschrijven of verstrekken van lorazepam dient met deze risico's rekening te worden gehouden. Om deze risico's te verlagen, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en dienen patiënten te worden geadviseerd over de juiste bewaring en het afvoeren van ongebruikt geneesmiddel om oneigenlijk gebruik te voorkomen (bijv. door vrienden en familieleden).

#### Afhankelijkheid

Zelfs na een behandelingsperiode van een paar dagen met dagelijkse inname van lorazepam, kunnen onthoudingsverschijnselen (bijv. slaapstoornissen, meer dromen) na stopzetting van de behandeling optreden, vooral als dit plotseling gebeurt. Angst, spanningstoestanden, agitatie en innerlijke rusteloosheid kunnen in verhevigde vorm terugkeren (reboundfenomeen). Andere symptomen die zijn gemeld na stopzetting van het gebruik van benzodiazepinen zijn hoofdpijn, depressie, verwardheid, prikkelbaarheid, zweten, dysforie, duizeligheid, derealisatie, gedragsstoornissen, overdreven waarneming van geluid, gevoelloosheid en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, perceptiestoornissen, onwillekeurige bewegingen, misselijkheid, braken, diarree, verlies van eetlust, hallucinaties/delirium, insulten/convulsies, tremoren, buikkrampen, myalgie, agitatie, hartkloppingen, tachycardie, paniekaanvallen, duizeligheid, overdreven reflexen, verlies van kortetermijngeheugen en hyperthermie. Bij chronisch gebruik van lorazepam bij epilepsiepatiënten of bij gebruik van andere geneesmiddelen die de insulddrempel verlagen (bijv. antidepressiva), kan plotselinge stopzetting meer insulten veroorzaken. Het risico op onthoudingsverschijnselen stijgt naarmate de duur van het gebruik en de dosis toenemen. Deze verschijnselen kunnen gewoonlijk worden vermeden door de dosis geleidelijk te verlagen.

Er is bewijs voor ontwikkeling van tolerantie voor het sedatieve effect van benzodiazepinen.

Er bestaat een kans op misbruik van lorazepam. Patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- en/of alcoholmisbruik lopen het meeste risico.

Bij het gebruik van lorazepam bestaat een kans op primaire afhankelijkheid. Zelfs als het gedurende een paar weken dagelijks wordt ingenomen, is er een risico op het ontstaan van psychische en fysieke afhankelijkheid. Dit geldt niet alleen voor verkeerd gebruik van bijzonder hoge doses, maar ook voor het therapeutische dosisbereik. Het risico stijgt naarmate de duur van het gebruik en de dosis toenemen en is hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik en bij patiënten met ernstige persoonlijkheidsstoornissen. In principe mogen benzodiazepinen alleen gedurende korte perioden (bijv. max. 4 weken) worden voorgeschreven. Voortgezet gebruik mag alleen plaatsvinden als er een dwingende indicatie is, na zorgvuldige afweging van het therapeutische voordeel tegen het risico op gewenning en afhankelijkheid. Langdurig gebruik van lorazepam wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.8).

#### Onthoudingsverschijnselen

Het risico op onthoudingsverschijnselen stijgt naarmate de duur van het gebruik en de dosis toenemen. Deze verschijnselen kunnen gewoonlijk worden vermeden door de dosis geleidelijk te verlagen.

Zelfs na dagelijkse behandeling met lorazepam gedurende een paar dagen kunnen onthoudingsverschijnselen (bijv. slaapstoornis, meer dromen) optreden, vooral na plotselinge stopzetting van de behandeling.

Plotselinge stopzetting of snelle dosisverlaging van lorazepam na voortgezet gebruik kan het optreden van onthoudingsverschijnselen bevorderen, wat levensbedreigend kan zijn. Deze kunnen variëren van lichte dysforie en slapeloosheid tot een groot syndroom met onder andere buik- en spierkrampen,

braken, zweten, tremor en convulsies. Ernstigere acute onthoudingsverschijnselen en -symptomen, waaronder levensbedreigende reacties, waren delirium tremens, depressie, hallucinaties, manie, psychose, insulten en suicidaliteit.

Convulsies/insulten kunnen vaker optreden bij patiënten met reeds bestaande convulsieve aandoeningen of bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de insultdrempel verlagen, zoals antidepressiva.

De volgende symptomen zijn ook beschreven: hoofdpijn, angst, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid, reboundfenomeen, dysforie, duizeligheid, derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, tinnitus, gevoelloosheid en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking/perceptieveranderingen, onwillekeurige bewegingen, misselijkheid, gebrek aan eetlust, diarree, paniekaanvallen, buikkrampen, myalgie/spierpijn, agitatie, hartkloppingen, tachycardie, vertigo, hyperreflexie, verlies van kortetermijngeheugen, en hyperthermie.

Angst, spanning, evenals excitatie en rusteloosheid kunnen in verhevigde vorm terugkomen (reboundeffecten).

#### Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende een paar weken kan er enig verlies van de werkzaamheid voor de sederende effecten (tolerantie) van benzodiazepinen ontstaan.

#### Amnesie

Er is melding gemaakt van voorbijgaande anterograde amnesie of geheugenvermindering bij het gebruik van benzodiazepinen.

Patiënten dienen ook precieze gedragsinstructies voor hun dagelijks leven te krijgen, waarbij rekening wordt gehouden met hun specifieke leefstijl (bijv. beroep).

#### Depressie

Bij patiënten met een depressie moeten de mogelijkheid van het ontstaan of intensiever worden van de symptomen van de depressie verwacht worden. Behandeling met benzodiazepinen kan bij deze patiënten zelfmoordneigingen ontmaskeren; ze mogen niet worden gegeven zonder geschikte antidepressieve therapie.

#### Individuele reactie

Aan het begin van de behandeling dient de behandelend arts de individuele reactie van de patiënt op het geneesmiddel te controleren om eventuele relatieve overdoses zo snel mogelijk te kunnen herkennen. Dit geldt vooral bij kinderen, oudere patiënten en patiënten in een minder goede algemene conditie. Deze patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de effecten van lorazepam en dienen tijdens de behandeling vaker gecontroleerd te worden.

#### Verstoorde nier- en leverfunctie

Hoewel de biologische beschikbaarheid en metabolisering van lorazepam niet aanzienlijk worden gewijzigd door een nierfunctiestoornis en alleen aanzienlijk worden gewijzigd door een ernstige leverfunctiestoornis, is voorzichtigheid geboden vanwege de toegenomen gevoeligheid voor de effecten van deze geneesmiddelen die vaak worden gezien; ook bij oudere patiënten met een verhoogd risico op vallen.

#### Kater

Hoewel lorazepam behoort tot de benzodiazepinen met een middellange halfwaardetijd, kunnen er effecten van een kater optreden als het wordt gebruikt als slaappil, vooral bij hogere doses en een te korte slaapduur. Er moet daarom voor worden gezorgd dat er voldoende lang kan worden geslapen (ongeveer 7 tot 8 uur).

Bovendien dienen patiënten precieze gedragsinstructies voor het dagelijks leven te krijgen, waarbij rekening wordt gehouden met de specifieke levenssituatie (bijv. beroep).

#### Paradoxe reacties

Het optreden van paradoxale reacties is soms gemeld bij het gebruik van benzodiazepinen (zie

rubriek 4.8). Dergelijke reacties moeten worden verwacht, vooral bij kinderen en ouderen. Indien er paradoxale reacties optreden, dient de behandeling met lorazepam te worden stopgezet.

#### Ernstige leverinsufficiëntie

Net als alle CZS-onderdrukkende geneesmiddelen kunnen benzodiazepinen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie het ontstaan van encefalopathie bevorderen. Daarom dient lorazepam met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

#### Oudere patiënten

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van lorazepam bij oudere patiënten vanwege het risico op sedatie en/of spierzwakte, wat kan leiden tot een verhoogd risico op vallen, met ernstige gevolgen in deze patiëntengroep. Bij oudere patiënten dient de dosis te worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

#### Ademhalingsdepressie

Het gebruik van benzodiazepinen, waaronder lorazepam, kan ademhalingsdepressie veroorzaken, wat fataal kan zijn.

#### Spierzwakte

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

#### Acuut nauwehoekglaucoom

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met acuut nauwehoekglaucoom.

#### Anafylaxie

Bij het gebruik van benzodiazepinen zijn ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties gemeld. Na inname van de eerste dosis of verdere doses benzodiazepinen zijn gevallen van angio-oedeem met betrokkenheid van de tong, glottis of larynx gemeld. Sommige patiënten die benzodiazepinen namen, kregen andere symptomen zoals dyspneu, zwelling van de keel of misselijkheid en braken.

Sommige patiënten moesten worden behandeld als medische spoedgevallen. Als er angio-oedeem met betrokkenheid van de tong, glottis of larynx ontstaat, kan er obstructie van de luchtwegen optreden wat fataal kan zijn. Bij patiënten bij wie angio-oedeem ontstaat tijdens de behandeling met een benzodiazepine, dient herhaalde blootstelling aan het geneesmiddel te worden vermeden.

#### Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar dienen niet te worden behandeld met lorazepam, behalve na een strikte indicatie voor sedatie voorafgaand aan diagnostische procedures en chirurgische ingrepen. Voor kinderen jonger dan 6 jaar is lorazepam gecontra-indiceerd.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose.

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

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

In het geval van gelijktijdig gebruik van lorazepam met andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (bijv. neuroleptica, anxiolytica, antidepressiva, hypnotica/sedativa, anesthetica, bèta-blokkers, opioïde analgetica, sedatieve antihistaminica, anti-epileptica) evenals alcohol, kan er een wederzijdse versterking van de effecten die het zenuwstelsel onderdrukken ontstaan.

#### Opioiden

Het gelijktijdig gebruik van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen met opioïden, verhoogt

het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege een additief CZS-onderdrukkend effect. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik dienen beperkt te worden (zie rubriek 4.4).

#### Spierontspanners

Het effect van spierontspanners en analgetica kan versterkt zijn.

#### Clozapine

Bij gelijktijdig gebruik van lorazepam en clozapine kunnen een uitgesproken suf gevoel, overmatige salivatie en stoornissen in de coördinatie van bewegingen optreden.

#### Valproïnezuur

Gelijktijdige toediening van lorazepam en valproïnezuur kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties en een verminderde klaring van lorazepam. Indien valproïnezuur gelijktijdig wordt gebruikt, dient de dosis lorazepam met ongeveer 50% te worden verlaagd.

#### Probenecide

Gelijktijdige toediening van lorazepam en probenecide kan leiden tot een snellere intrede van de werking of een langer effect van lorazepam als gevolg van een toename van de halfwaardetijd en een vermindering van de totale klaring. Bij gelijktijdig gebruik met probenecide dient de dosis lorazepam met ongeveer 50% te worden verlaagd.

#### Theofylline/aminofylline

Het gebruik van theofylline of aminofylline kan de sedatieve effecten van benzodiazepinen, waaronder lorazepam, verminderen.

#### Andere geneesmiddelen

Aangezien de aard en mate van interacties in individuele gevallen niet met zekerheid kan worden voorspeld bij patiënten die langdurig worden behandeld met andere geneesmiddelen, wordt bijzondere voorzichtigheid geadviseerd, vooral in het begin van de behandeling.

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

#### Zwangerschap

Lorazepam mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Omdat er onvoldoende ervaring met lorazepam in de verloskunde is, dient het gebruik ervan bij deze indicatie te worden vermeden.

De behandelend arts zal patiënten die zwanger kunnen worden verzoeken om een eventuele zwangerschap die tijdens de behandeling met lorazepam optreedt onmiddellijk te melden en beslissen of de behandeling wordt stopgezet als dit het geval is.

In gepubliceerde studies wordt gesuggereerd dat het gebruik van benzodiazepinen in het eerste trimester van de zwangerschap gepaard gaat met een verhoogd risico op misvormingen. Er zijn casusrapporten beschikbaar over misvormingen en mentale retardatie van prenataal blootgestelde kinderen na overdoses en vergiftigingen.

Dit zijn rapporten over postnatale onthoudingssymptomen bij pasgeborenen wanneer benzodiazepinen tijdens de zwangerschap gedurende enkele weken of langer werden ingenomen. Bij pasgeborenen van wie de moeder benzodiazepinen had ingenomen tegen het einde van de zwangerschap of tijdens de geboorte, zijn symptomen zoals hypoactiviteit, hypotonie, hypothermie, hypotensie, ademhalingsdepressie, apneu, minder kracht bij het drinken en een slechtere metabole reactie op koude stress gemeld (zogenoemd 'floppy infant'-syndroom). Zie rubrieken 5.2 en 5.3.

#### Borstvoeding

Aangezien lorazepam wordt uitgescheiden in de moedermelk, mag het niet worden ingenomen tijdens de borstvoeding, tenzij het verwachte voordeel voor de vrouw opweegt tegen het mogelijke risico voor

de zuigeling (zie rubriek 5.2). Sedatie en minder krachtig zuigen zijn opgetreden bij met moedermelk gevoede pasgeborenen van wie de moeder benzodiazepinen had gebruikt. Kinderen van moeders die borstvoeding geven, dienen te worden gecontroleerd op farmacologische effecten (bijv. sedatie, prikkelbaarheid).

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

Zelfs bij gebruik volgens de instructies kan lorazepam het vermogen om actief deel te nemen aan het wegverkeer en om machines te bedienen aanzienlijk verminderen. Dit geldt vooral in combinatie met alcohol.

Daarom dienen het besturen van voertuigen en het bedienen van machines of andere gevaarlijke activiteiten te worden vermeden totdat is gezien dat het reactievermogen van de patiënt niet is verminderd door lorazepam. De beslissing wordt in elk individueel geval genomen door de behandelend arts, waarbij rekening wordt gehouden met de individuele reactie en de respectieve dosering.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen moeten vooral in het begin van de behandeling worden verwacht, bij een te hoge dosering en in patiëntengroepen die worden vermeld in rubrieken 4.3 of 4.4. Ze kunnen spontaan afnemen in het verdere verloop van de behandeling of wanneer de dosis wordt verlaagd.

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

Zeer vaak:  $\geq 1/10$

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

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

Zelden:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

Zeer zelden:  $< 1/10.000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

##### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: leukopenie

Niet bekend: trombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie.

##### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: sedatie, vermoeidheid, suf voelen

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

Soms: veranderingen in het libido, impotentie, minder intens orgasme

Zelden: verminderde alertheid

Niet bekend: verlengde reactietijden, extrapiramidale symptomen, tremor, duizeligheid, visuele stoornissen (diplopie, wazig zien), dysartrie/slepende spraak, hoofdpijn, insulten/ convulsies, amnesie, disinhibitie, euforie, coma, zelfmoordgedachten/pogingen, beperkte aandacht/concentratie, evenwichtsstoornissen, paradoxale reacties bijv. angst, agitatie, opwindbaarheid, agressief gedrag (vijandigheid, agressie, woede), slaapstoornissen/insomnia, seksuele opwinding, hallucinaties. Indien dergelijke reacties optreden, dient de behandeling met Lorazepam Hualan te worden beëindigd.

##### Hartaandoeningen

Niet bekend: hypotensie, lichte daling in de bloeddruk

##### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: ademhalingsdepressie (mate is dosisafhankelijk), apneu, verergering van slaapapneu, verergering van obstructieve longziekte.

##### Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: nausea

Zelden: veranderingen in speekselvloed

Niet bekend: constipatie, bilirubine verhoogd, geelzucht, levertransaminasen verhoogd, alkalische fosfatase verhoogd

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: rash

Niet bekend: allergische huidreacties, alopecia

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: spierzwakte, suf voelen

Niet bekend: overgevoeligheidsreacties, anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem, syndroom van abnormale secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), hyponatriëmie, hypothermie.

Benzodiazepinen veroorzaken een dosisafhankelijke onderdrukking van het centrale zenuwstelsel.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

In principe moet men altijd in gedachten houden dat er sprake kan zijn van multi-intoxicatie, bijv. als er verscheidene geneesmiddelen zijn ingenomen met een suïcidale intentie. Spontane gevallen van overdosering met lorazepam zijn gemeld, hoofdzakelijk in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen.

#### Symptomen van intoxicatie

Overdosering met benzodiazepinen uit zich gewoonlijk in onderdrukking van het CZS, variërend van een suf gevoel tot comateuze toestanden.

Symptomen van lichte overdosering kunnen een suf gevoel, verwardheid, slaperigheid, lethargie, ataxie, dysartrie, paradoxale reacties, spierhypotonie, en een daling in de bloeddruk zijn. In gevallen van ernstige intoxicatie kunnen centrale ademhalingsdepressie en circulatoire depressie, bewusteloosheid en overlijden optreden (intensieve bewaking is vereist).

In de regressiefase van de intoxicatie zijn toestanden van hooggradige agitatie waargenomen.

#### Behandeling van intoxicaties

De gebruikelijke ondersteunende en symptomatische maatregelen worden aanbevolen; de vitale functies dienen te worden gecontroleerd. In het geval van een risico op aspiratie wordt opgewekt braken niet aanbevolen. Een maagspoeling kan aangewezen zijn indien deze vroeg uitgevoerd wordt of bij patiënten met symptomen van intoxicatie. De absorptie kan ook worden beperkt door toediening van geactiveerde kool. Kunstmatige beademing in het geval van respiratoire insufficiëntie. Hypotensie kan worden behandeld met plasmavervangende vloeistof.

Hoewel in ernstige gevallen de specifieke benzodiazepine-antagonist flumazenil als antidotum kan worden gebruikt, is dit het enige onderdeel van een uitgebreide behandeling van overdosering. In deze context kunnen insulpen optreden. Lorazepam wordt slecht gedialyseerd.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Zenuwstelsel; psycholeptica; anxiolytica; benzodiazepinederivaten, ATC-code: N05BA06.

Lorazepam is een psychotrope stof uit de klasse van 1,4-benzodiazepinen met spannings-, opwindings- en angstverminderende eigenschappen en sedatieve en hypnotische effecten. Daarnaast vertoont lorazepam spiertonusverlagende en anticonvulsieve effecten.

Lorazepam heeft een zeer hoge receptoraffiniteit voor specifieke bindingsplaatsen in het centrale zenuwstelsel. Deze benzodiazepinereceptoren staan in een nauw functioneel verband met de receptoren van de inhiberende neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA). Na binding aan de benzodiazepinereceptor versterkt lorazepam het remmende effect dat door tussenkomst van GABA tot stand wordt gebracht.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Lorazepam wordt na orale toediening snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. Bij een dosis van 2 mg variëren de gemeten gemiddelde absorptiehalfwaardetijden van 10,8 tot 40,4 minuten.

Bij inname van 2 of 4 mg lorazepam liggen de gegevens over de gemiddelde  $C_{max}$ -waarden gemeten na 1 tot 2,5 uur respectievelijk tussen 16,9 en 27,6 ng/ml, en tussen 51,3 en 58 ng/ml.

Indien 2 mg lorazepam oraal wordt gegeven, bedraagt de voor de biologische beschikbaarheid bepaalde waarde in vergelijking met de intraveneuze dosis 94,1%.

### Distributie

Het distributievolume bedraagt ongeveer 1,3 l/kg. Gegevens over de binding aan plasma-eiwitten voor lorazepam, dat hoofdzakelijk wordt gebonden aan albumine, variëren van 80,4 tot 93,2%, enigszins hoger dan de 65 tot 70% die werden gevonden voor de belangrijkste metaboliet, lorazepam glucuronide.

De concentraties lorazepam en conjugaat gevonden in de CSV zijn significant lager dan de gelijktijdige plasmaconcentraties (gemiddeld minder dan 5% van de respectieve plasmaconcentraties).

Lorazepam en lorazepam glucuronide passeren de placentabarière en komen in de bloedsomloop van de foetus en het vruchtwater terecht.

Lorazepam en de glucuronide komen in geringe mate in de moedermelk terecht. Voor lorazepam werd ongeveer 13% van de maximale maternale serumconcentratie gemeten en voor de glucuronide ongeveer 20%.

### Biotransformatie

De belangrijkste metaboliet van lorazepam, die praktisch volledig wordt gebiotransformeerd, is glucuronide, wat nauwelijks farmacologisch effectief is bij dierexperimenten.

Na i.m. toediening van 4 mg lorazepam kan de concentratie glucuronide, die wordt gevormd met een halfwaardetijd van ongeveer 3,8 uur, na slechts een paar minuten worden gemeten. De concentratie van deze metaboliet bereikt na 4 uur een plateau, dat ongeveer 8 uur in stand blijft.

### Eliminatie

Voor de eliminatiehalfwaardetijd worden in verschillende studies waarden van 12 tot 16 uur gegeven. De voor glucuronide bepaalde eliminatiehalfwaardetijd is 12,9 tot 16,2 uur.

Bij inname van 3 mg lorazepam/dag werd de steady-state concentratie bereikt na 2 tot 3 dagen. De minimale steady-state concentratie bedroeg gemiddeld 25,3 ng/ml, maar er werden grote interindividuele verschillen waargenomen (17,1 tot 43,8 ng/ml). Vergelijking van de halfwaardetijd gemeten na een enkelvoudige dosis en de halfwaardetijd die werd gemeten in de 'wash-out'-fase (14,9 uur versus 14,2 uur) laat zien dat lorazepam de afbraak niet remt of induceert. De accumulatieverhouding (AUC-waarde 8e dag/AUC-waarde 1e dag) bleek 1,88 te zijn.

Na inname van 2 mg  $^{14}C$ -lorazepam werd 87,8% van de radioactiviteit teruggevonden in de 120 uren-

urine en 6,6% in de feces. Minder dan 0,5% van de dosis wordt als onveranderd lorazepam in de urine uitgescheiden. De belangrijkste metaboliet in de 120 uren-urine is glucuronide (74,5% van de dosis).

In de eerste levensdagen kan de eliminatiehalfwaardetijd 2 tot 4 keer de maternale halfwaardetijd zijn. Met uitzondering van de eerste levensdagen laat de terminale eliminatiehalfwaardetijd geen aanzienlijke leeftijdsgebondenheid zien.

#### Verstoorde nierfunctie

Bij nierinsufficiëntie zijn de absorptie, klaring en eliminatie van lorazepam praktisch onveranderd, maar de eliminatie van de farmacodynamisch inactieve glucuronide is aanzienlijk vertraagd. Bij een toenemende nierfunctiestoornis en accumulatie van lorazepam glucuronide, neemt de eliminatie via de gal toe.

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

#### Verstoorde leverfunctie

De klaring van lorazepam wordt niet aanzienlijk gewijzigd door een leveraandoening (hepatitis, cirrose). Een ernstige leverfunctiestoornis kan echter leiden tot een verlenging van de terminale halfwaardetijd.

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

#### Acute toxiciteit

Onderzoek naar acute toxiciteit bij dieren door perorale toediening duidt niet op eventuele bijzondere gevoeligheid (bij mensen zie rubriek 4.9).

#### Subchronische en chronische toxiciteit

In onderzoek naar chronische toxiciteit werd lorazepam bestudeerd bij ratten (80 weken) en honden (12 maanden) met perorale toediening. Histopathologische, oftalmologische en hematologische onderzoeken en orgaanfunctiemonsters lieten vrijwel geen of slechts enigszins significante, biologisch irrelevante veranderingen bij hoge doses zien.

#### Mutageen en tumorigeen potentieel

Lorazepam is beperkt getest op mutageniciteit. De tests zijn tot nu toe negatief. In studies bij ratten en muizen werden er na orale toediening van lorazepam geen aanwijzingen voor tumorigeen potentieel gevonden.

#### Reproductietoxiciteit

De effecten van lorazepam op de embryo-foetale ontwikkeling en reproductie zijn bestudeerd bij konijnen, ratten en muizen. Er werden geen aanwijzingen voor teratogene effecten of reproductiestoornissen in het verloop van deze tests waargenomen.

De experimentele studies lieten aanwijzingen zien voor gedragsstoornissen bij de nakomelingen van moederdieren die langdurig aan benzodiazepinen werden blootgesteld.

## **6 FARMACEUTISCHEGEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose monohydraat  
Cellulose, microkristallijn (E460)  
Polacrilinekalium  
Magnesiumstearaat (E470b)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden - voor 0,25 mg en 0,5 mg

3 jaar - voor 1 mg en 2,5 mg

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

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen licht.

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

Aluminium/Aluminium (OPA/Alu/PVC-Alu) blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 28 tabletten.

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

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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**

Hualan Pharmaceuticals Limited

16/17 College Green

Dublin 2

Dublin

D02 V078

Ierland

## **8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lorazepam Hualan 0,25 mg tabletten: BE665483

Lorazepam Hualan 0,5 mg tabletten: BE665484

Lorazepam Hualan 1 mg tabletten: BE665485

Lorazepam Hualan 2,5 mg tabletten: BE665486

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/12/2025

## **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuring datum: 12/2025