

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

MODULE 1: ADMINISTRATIVE AND PRESCRIBING INFORMATION

MODULE 1.3 PRESCRIBING INFORMATION

Module 1.3.1 SmPC, Labelling, Leaflet

1.3.1.1 Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lorazepam Prolepha 0,5 mg, tabletten

Lorazepam Prolepha 1 mg, tabletten

Lorazepam Prolepha 2,5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,5 mg lorazepam

Elke tablet bevat 1 mg lorazepam.

Elke tablet bevat 2,5 mg lorazepam.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

0,5 mg: 34,41 mg lactose monohydraat per tablet.

1 mg: 68,82 mg lactose monohydraat per tablet.

2.5 mg: 172,05 mg lactose monohydraat per tablet.

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Lorazepam Prolepha 0,5 mg: witte, ronde, platte tablet met een schuine rand, een diameter van ongeveer 4,7 mm en een theoretisch gewicht van 53,25 mg.

Lorazepam Prolepha 1 mg: witte, ronde, platte tablet met een schuine rand, een breukstreep, en de inscriptie “1.0”, een diameter van ongeveer 6,4 mm, en een theoretisch gewicht van 106,5 mg. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Lorazepam Prolepha 2,5 mg: witte, ronde, platte tablet met een schuine rand, een breukstreep, een diameter van ongeveer 9,1 mm en een theoretisch gewicht van 266,3 mg. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lorazepam Prolepha is geïndiceerd voor gebruik bij:

- Kortdurende behandeling van de symptomen van angst en slapeloosheid veroorzaakt door angst, indien de angst ernstig is, ontwrichtend is of de persoon buitengewoon veel leed veroorzaakt.
- Premedicatie voor algehele narcose of voor kleine chirurgische ingrepen, onderzoeken of tandheelkundige ingrepen.

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening:

Voor orale toediening

Dosering

Algemeen:

De dosering en de duur van de behandeling moeten per persoon worden vastgesteld. De laagste effectieve dosering zou gedurende de kortst mogelijke tijd moeten worden voorgeschreven. Omdat het risico van ontweningsverschijnselen en het rebound effect groter zijn na abrupte stopzetting, moet de behandeling in afnemende stappen worden stopgezet bij alle patiënten (zie rubriek 4.4). De maximale dagelijkse dosis van 4 mg mag niet overschreden worden.

De duur van de behandeling varieert in het algemeen van enkele dagen tot 4 weken, inclusief de afbouwtijd.

Verlenging van de behandelperiode moet niet plaatsvinden zonder de herbeoordeling van de noodzaak van een vervolgetherapie.

Indien de dagelijkse dosis als eenmalige dosis in de avond wordt genomen dan moet deze niet op een volle maag worden ingenomen. Als gevolg van een vertraagde start van het effect en afhankelijk van de lengte van de slaap, zou de volgende dag een kater effect kunnen optreden (zie rubriek 4.4).

Volwassenen:

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Angst: aanvangsdosis van 0,5 mg, 2-3 keer per dag, een onderhoudsdosis tot en met 2,5 mg per dag. De dagelijkse dosis kan worden gegeven in 2 tot 3 afzonderlijke doses verdeeld over de dag of het kan een half uur voor het slapen gaan als een enkele dosis worden gegeven.

Slapeloosheid veroorzaakt door angst: een aanvangsdosis van 1 mg voor het slapen gaan, een gewone dosis van 1-2 mg voor het slapen gaan.

Premedicatie voor tandheelkundige ingrepen of chirurgische ingrepen; 2 mg – 4 mg, een tot twee uur voor de ingreep.

Geriatrische 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).

Kinderen en adolescenten:

Lorazepam dient niet te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar, omdat de veiligheid en de werkzaamheid in deze populatie niet is vastgesteld, met uitzondering zoals hieronder is aangegeven.

In de leeftijd van 6 jaar of jonger:

Kinderen jonger dan zes jaar dienen niet behandeld te worden met lorazepam.

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

In de leeftijd van 6 -12 jaar:

Premedicatie voor een tandheelkundige of chirurgische ingreep: 0,5 mg – 1,0 mg, of 0,05 mg/kg lichaamsgewicht mag niet overschreden worden. De dosis dient één tot twee uur voor de ingreep te worden ingenomen.

In de leeftijd van 13 - 18 jaar:

Premedicatie voor een tandheelkundige of chirurgische ingreep: 1 – 4 mg één tot twee uur voor de ingreep.

Leveraandoeningen:

Gebruik door patiënten met ernstige leveraandoeningen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met milde tot matige leveraandoeningen zou een lagere dosis voldoende kunnen zijn. De aanvangsdosis moet de helft van de aanbevolen volwassenen dosis zijn. Deze patiënten dienen zorgvuldig op de klinische response en tolerantie gecontroleerd te worden en vervolgens moet de dosis bijgesteld worden (zie rubriek 4.4).

Nieraandoeningen:

Bij patiënten met ernstige tot milde nieraandoeningen zou een lagere dosis voldoende kunnen zijn. De aanvangsdosis dient de helft van de aanbevolen volwassenen dosis zijn. Deze patiënten moeten zorgvuldig op de klinische response en tolerantie gecontroleerd worden en vervolgens moet de dosis bijgesteld worden (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

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

Myasthenia gravis.

Ernstige respiratoire insufficiëntie.

Slaap apneu syndroom.

Ernstige lever insufficiëntie

Een verleden van aanhoudend drugs en/of alcoholmisbruik (zie ook rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van benzodiazepines, inclusief lorazepam, kan leiden tot potentieel dodelijke respiratoire depressie.

Er zijn ernstige anafylactische / anafylactoïde reacties gerapporteerd bij het gebruik van benzodiazepines. Gevallen van angio-oedeem van de tong, glottis en larynx zijn gerapporteerd bij patiënten nadat ze de eerste of opvolgende doses benzodiazepines hadden genomen. Sommige patiënten die benzodiazepines hadden genomen, hadden additionele symptomen, zoals: dyspnoe, een keelblokkade, of misselijkheid en overgeven. Sommige patiënten hadden op de spoedeisende hulpafdeling een medische behandeling nodig. Wanneer het angio-oedeem de tong, glottis en larynx betreft kan het ademhalingskanaal geblokkeerd worden, dit zou dodelijk kunnen zijn. Patiënten die na de behandeling met benzodiazepines angio-oedeem ontwikkelen dienen niet opnieuw te worden behandeld.

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat hun tolerantie voor alcohol en andere CZS onderdrukkende middelen door de aanwezigheid van lorazepam wordt verminderd, CZS onderdrukkende middelen moeten worden vermeden of worden gebruikt met een verlaagde dosering en alcohol moet worden vermeden. Wanneer lorazepam in de avond als eenmalige dagdosering wordt genomen (in het bijzonder als de dosis hoog is) en de

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

nachtrust onvoldoende is, kan er de volgende dag een kater effect optreden. Daarom moet er voldoende nachtrust gewaarborgd zijn (7-8 uren).

Angst en slapeloosheid kunnen een symptoom van enkele andere stoornissen zijn. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat de klacht gerelateerd is aan een onderliggende fysieke of psychiatrische stoornis waarvoor een meer specifieke behandeling is.

Misbruik van benzodiazepines is gerapporteerd, in het bijzonder bij patiënten met een geschiedenis van drugs en/of alcoholmisbruik.

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïde:

Gelijktijdig gebruik van lorazepam en opioïde kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en dood. Vanwege deze risico's, moet gelijktijdig gebruik van deze sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen worden beperkt tot patiënten waarbij alternatieve behandelingen niet mogelijk zijn. Als er wordt besloten om lorazepam gelijktijdig met opioïden te gebruiken, moet de laagst effectieve dosis en een zo kort mogelijke behandel periode worden gebruikt. (Zie ook de gebruikelijke dosering in rubriek 4.2)

De patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd voor aanwijzingen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Met betrekking hierop wordt het ten zeerste aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te waarschuwen voor deze symptomen (zie rubriek 4.5)

Tolerantie:

Na enkele weken herhaaldelijk gebruik kan enig verlies van het hypnotiserende effect van benzodiazepines optreden. Er is bewijs dat er zich tolerantie ontwikkeld voor het verdovende effect van benzodiazepines.

Lorazepam kan een potentieel hebben om misbruikt te worden, in het bijzonder bij patiënten met een geschiedenis van alcohol en/of drugsmisbruik.

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepines kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid. Het risico op afhankelijkheid neemt toe met de dosis en duur van de behandeling; het neemt ook toe bij patiënten met een geschiedenis van drugs en/of alcoholmisbruik of bij patiënten met een behoorlijke persoonlijkheidsstoornis. Daarom moet het gebruik bij patiënten met een geschiedenis van drugs en/of alcoholmisbruik worden vermeden.

Als er eenmaal lichamelijke afhankelijkheid ontwikkeld is, zal abrupte beëindiging van de behandeling met ontwenningsverschijnselen gepaard gaan. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, buitensporige angst, slaapstoornissen, spanning, rusteloosheid, verwarring en irritatie. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen voorkomen: derealisatie, depersonalisatie, Hyperacusis, gevoelloosheid en tintelen van de ledematen, overgevoeligheid voor licht, lawaai en fysiek contact, hallucinaties, of epileptische toevallen. Toevallen kunnen vaker voorkomen bij patiënten die een reeds aanwezige toeval stoornis hebben of die andere medicijnen nemen die de kans op het optreden van een toeval verlagen, zoals antidepressiva.

Rebound insomnia en angst: een voorbijgaand syndroom waarbij de symptomen die tot de behandeling met een benzodiazepine leidden in versterkte vorm terugkeren bij het staken van de behandeling. Dit kan gepaard gaan met andere reacties inclusief stemmingswisselingen, angst of slaapverstoringen en rusteloosheid. Omdat het risico van ontwenningsverschijnselen/rebound verschijnselen groter is na abrupte stopzetting van de behandeling wordt het aanbevolen om de dosis geleidelijk te verminderen.

De ontwenningsverschijnselen kunnen zelfs enkele dagen na de abrupte beëindiging van de behandeling en bij therapeutische doses optreden.

Duur van de behandeling:

De duur van de behandeling zou zo kort mogelijk moeten zijn (zie rubriek 4.2) afhankelijk van de indicatie, in het algemeen varieert het van enkele dagen tot 4 weken, inclusief de afbouwtijd.

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Het kan nuttig zijn om de patiënt bij het begin van de behandeling te informeren dat het van beperkte duur zal zijn en uit te leggen hoe de dosis wordt afgebouwd. Het is ook belangrijk dat de patiënt zich bewust is van de mogelijkheid van rebound effecten, zodat daardoor de angst voor zulke symptomen, mochten zij voorkomen, vermindert wordt als het medicijn wordt stopgezet.

Er zijn aanwijzingen dat, in het geval van benzodiazepines met een kortdurende werking, de ontwenningssverschijnselen optreden binnen het doseringsinterval, in het bijzonder bij een hoge dosis.

Indien er benzodiazepines worden gebruikt met een langdurige werking, is het belangrijk om bij het wijzigen naar een benzodiazepine met een kortdurende werking, te waarschuwen voor mogelijk optreden van ontwenningssverschijnselen.

Amnesie

Benzodiazepines kunnen anterograde amnesie induceren. Deze conditie treedt voornamelijk enkele uren na de inname van het product op. Om het risico te verminderen moeten patiënten zich er daarom van verzekeren dat ze in staat zijn om een ononderbroken nachtrust van 7 – 8 uren te hebben (zie rubriek 4.8).

Psychiatrische en Paradoxe reacties:

Verschijnselen zoals rusteloosheid, agitatie, irritatie, agressiviteit, delusie, woede, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere nadelige gedragingen zijn bekend bij het gebruik van benzodiazepines. Indien dit optreedt moet het gebruik van het medicijn worden stopgezet.

Het is waarschijnlijker dat dit optreedt bij kinderen en ouderen.

Specifieke patiëntengroepen:

Benzodiazepines dienen niet aan kinderen te worden gegeven zonder zorgvuldige beoordeling of dit wel nodig is. Aan ouderen dient een reduceerde dosis te worden

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

gegeven (zie rubriek 4.2.). Er wordt ook een lagere dosis aanbevolen bij patiënten met een chronisch respiratoire insufficiëntie in verband met het risico op respiratoire depressie. Benzodiazepines worden gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige lever insufficiëntie omdat zij encefalopathie ontwikkelen.

Benzodiazepines zijn niet effectief voor de primaire behandeling van psychotische ziekten.

Benzodiazepines zijn niet effectief voor de primaire behandeling van depressie en dienen niet alleen gebruikt te worden voor de behandeling van angst gerelateerd aan depressies, omdat er suïcide bij deze patiënten kan voorkomen. Het is noodzakelijk om de juiste voorzorgsmaatregelen te nemen en de juiste hoeveelheden voor te schrijven indien ze worden toegediend aan ernstig depressieve en suïcidale patiënten.

Benzodiazepines dienen met buitengewone voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van alcohol of drugsmisbruik (zie rubriek 4.3).

Enkele patiënten die benzodiazepines namen ontwikkelden bloed dyscrasie en enkelen hadden verhoogde leverenzymwaarden. Periodiek bloed- en leverfunctieonderzoek wordt aanbevolen in het geval dat herhaling van de behandeling klinisch nodig wordt geacht.

Hoewel hypotensie slechts zelden voorkwam, moeten benzodiazepines met voorzichtigheid toegediend worden bij patiënten waarbij een daling van de bloeddruk kan leiden tot cardiovasculaire of cerebrovasculaire complicaties. Dit is bijzonder belangrijk bij oudere patiënten.

Bij de behandeling van patiënten met acute vernauwde hoek glaucoom is voorzichtigheid geboden.

Oudere patiënten

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Voorzichtig is geboden bij het gebruik 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).

Bij patiënten met ataxie en een acute intoxicatie door alcohol of andere CZS actieve middelen dient voorzichtigheid te worden betracht.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose intolerantie, de Lapp lactase deficiëncy of een slechte glucose – galactose absorptie mogen dit medicijn niet nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevolen:

Alcohol: het tegelijkertijd gebruik van alcohol moet worden vermeden.

Het bedwelmende effect van lorazepam kan worden versterkt als het product in combinatie met alcohol wordt gebruikt. Het beïnvloedt de rijvaardigheid of het bedienen van machines.

Laat meewegen:

CZS sedatieven: benzodiazepines, inclusief lorazepam, geven additionele sedatieve effecten indien deze tegelijkertijd worden toegediend met andere medicijnen die CZS sedatief werken, bijv. barbituraten, antipsychotica, sedatieven / hypnotica, anxiolytica, antidepressiva, narcotische analgetica, sedatieve antihistaminica, anti-epileptica en anesthetica.

Opioids:

Het gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen met opioïden verhogen het risico op sedatie, respiratoire depressies,

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

coma en dood vanwege het additive CZS depressieve effect. De dosis en duur van het gelijktijdig gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Spierverslappers: Men dient voorbereid te zijn op een toename van het spierverslappende effect(het risico van vallen) wanneer lorazepam wordt gebruikt tijdens een therapie met een spierverslapper, in het bijzonder gedurende de start van de behandeling met lorazepam.

Narcotische analgetica: de versterking van de euforie in gang gezet door narcotische analgetica kan door het gebruik van benzodiazepine optreden, en leiden tot toename van de psychische afhankelijkheid.

Leverenzymremmers; verbindingen die bepaalde leverenzymen remmen, in het bijzonder cytochroom P450, kunnen de werkzaamheid van benzodiazepines versterken. Dit is in mindere mate ook van toepassing op benzodiazepines die alleen door conjugatie worden gemetaboliseerd.

Clozapine: er is gerapporteerd dat gelijktijdige toediening resulteerde in een duidelijke bedwelming, overmatige speekselproductie, ataxie en toename van het risico op een ademhalings- en/of hartstilstand.

Loxapine: er is gerapporteerd dat gelijktijdige toediening resulteerde in buitensporige verdoving, duidelijk afname van de ademhalings ratio en in één patiënt hypotensie.

Natrium valproaat: gelijktijdige toediening met lorazepam kan resulteren in toegenomen plasmaconcentraties en een gereduceerde klaring van lorazepam. Bij gelijktijdige toediening van Natrium Valproaat moet daarom de lorazepam dosering met ongeveer 50 % verminderd worden.

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Probenecide: gelijktijdige toediening kan leiden tot een snellere start of verlengde werking van lorazepam als gevolg van de toegenomen halfwaardetijd en afname van de totale klaring. De lorazepam dosering moet met ongeveer 50 % gereduceerd worden wanneer het gelijktijdig met probenecide wordt toegediend.

Theophylline / Aminophylline: toediening kan de verdovende werking van benzodiazepines, inclusief lorazepam reduceren.

4.6 Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd:

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten goede anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met lorazepam. Wanneer het medicijn wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, moet zij gewaarschuwd worden om contact op te nemen met haar arts om te stoppen met het medicijn als ze van plan is zwanger te worden of denkt dat ze zwanger is.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van lorazepam tijdens de zwangerschap. Benzodiazepines dienen niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste en laatste trimester, tenzij strikt noodzakelijk. Benzodiazepines kunnen de foetus schade berokkenen indien het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Beperkte gegevens in de mens suggereren dat lorazepam een toename in het risico op aangeboren afwijkingen heeft indien het tijdens de zwangerschap wordt toegediend, in het bijzonder tijdens het eerste trimester. Prenatale blootstelling aan benzodiazepines bij muizen is in verband gebracht met aangezichtsspleten (zie rubriek 5.3)

Navelstreng bloedmonsters wijzen op uitwisseling van benzodiazepines en hun glucuronide metabolieten van de placenta bij de mens.

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Wanneer lorazepam wordt toegediend tijdens de laatste fase van de zwangerschap, of tijdens de bevalling in hoge dosis, kunnen effecten, zoals hypothermie, hypotonie en respiratoire depressie (Floppy Infant Syndrome), bij het ongeboren kind worden verwacht als gevolg van de farmacologische werking van de verbinding.

Bij langdurig gebruik tot aan de partus kunnen bij het kind onthoudingsverschijnselen optreden.

Dierexperimentele studies wijzen geen directe of indirecte schadelijke effecten door lorazepam uit voor zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Symptomen zoals hypoactiviteit, hypotonie, hypothermie, respiratoire depressie, apneu, eetproblemen, en beschadigde metabolische respons aan koude stress werden gerapporteerd in pasgeboren kinderen van moeders die benzodiazepines in de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de geboorte hebben gekregen.

Borstvoeding

Er is bewijs dat lorazepam, hoewel farmacologisch in niet significante hoeveelheden, Over gaat in menselijke moedermelk. Daarom moet lorazepam niet worden gegeven aan moeders die borstvoeding geven tenzij het voordeel voor de moeder groter is dan het potentiële risico voor het kind. Pasgeboren kinderen van moeders die borstvoeding geven en benzodiazepines toegediend kregen vertoonden slaperigheid en het onvermogen om te zogen. Kinderen van moeders die borstvoeding geven moeten gecontroleerd worden op farmacologische effecten (inclusief slaperigheid en geïrriteerdheid).

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid. Bij mannen is gevonden dat benzodiazepines ejaculatie stoornissen en een vertraging in orgasme kunnen veroorzaken.

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

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Lorazepam heeft grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Slaperigheid, amnesie, verminderde concentratie en verminderde spierfunctie kunnen ongewenst de rijvaardigheid en het vermogen om machine te bedienen beïnvloeden. Wanneer er onvoldoende nachtrust is, is het waarschijnlijk dat de verminderde alertheid toeneemt (zie ook rubriek 4.5). Patiënten moeten worden gewaarschuwd om geen machines te bedienen, voertuigen te besturen of andere taken uit te voeren die een hoge mate van mentale alertheid vereisen.

4.8 Bijwerkingen

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

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende frequenties:

Zeer vaak: $\geq 1 / 10$	Zelden: $\geq 1 / 10.000$ tot $< 1 / 1.000$
Vaak: $\geq 1 / 100$ tot $< 1 / 10$	Zeer zelden: $< 1 / 10.000$
Soms: $\geq 1 / 1.000$ tot $< 1 / 100$	Niet bekend (Kan niet geschat worden op basis van de bekende gegevens)

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen genoemd in mate van afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Onbekend: agranulocytosis, pancytopenia, thrombocytopenia, hyponatriëmie

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Immuunsysteemaandoeningen:

Onbekend: anafylactisch / anafylactoïde reacties, angio-oedeem, hypersensitiviteit reacties, allergische huidreacties.

Endocriene aandoeningen:

Onbekend: Het SIADH syndroom (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Hypersecretion).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Onbekend: hypothermie

Psychische stoornissen:

Vaak: verwarring, depressie, zichtbaar worden van een verborgen depressie

Onbekend: suïcidale gedachten / pogingen, amnesie, ongeremdheid, euforie.

Zenuwstelselaandoeningen¹⁾:

Zeer vaak: sedatie / slaperigheid

Vaak: ataxie, sufheid

Onbekend: coma, stuipen / toevallen, extrapyramidale symptomen, verminderde aandacht / concentratie, evenwichtsstoornis, duizeligheid, trillen, hoofdpijn.

Paradoxale reacties inclusief angst, agitatie, opwinding, vijandigheid, agressie, woede, slaapstoornissen / slapeloosheid, hallucinaties kunnen bij dit product optreden. Het is waarschijnlijker dat dit optreedt bij kinderen en ouderen.

Oogaandoeningen:

Onbekend: visuele verstoringen, inclusief diplopie en troebel zicht.

Bloedvataandoeningen:

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Onbekend: hypotensie, verlaging van de bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas-, - en mediastinumaandoeningen²⁾ :

Onbekend: ademhalingsdepressie, apneu, verergering van slaap-apneu, verergering van obstructieve longziekte, dysartrie / onduidelijke spraak

Maagdarmstelselaandoeningen:

Soms: misselijkheid

Onbekend: constipatie

Lever- en galaandoeningen:

Onbekend: geelzucht, verhoogd bilirubine, verhoogde lever trans-aminasen, verhoogde alkaline fosfatase.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Onbekend: alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: spierzwakte, asthenie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: verandering in libido, impotentie, verminderd orgasme

Onbekend: seksuele opgewondenheid

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid

¹⁾ – De effecten van benzodiazepine op het centrale zenuwstelsel zijn dosis afhankelijk, met ernstige depressies van het centrale zenuwstelsel optredend bij hoge dosis

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

²⁾ – De mate van respiratoire depressies bij benzodiazepines is dosis afhankelijk, met ernstige depressies optredend bij hoge doses.

Een verborgen depressie kan zich tijdens het gebruik van benzodiazepines openbaren.

Voorbijgaande anterograde amnesie of geheugenverlies kan optreden tijdens het gebruik van therapeutische doses, met toenemend risico bij hogere doses (zie rubriek 4.4).

Paradoxe reacties zoals rusteloosheid, agitatie, irritatie, agressiviteit, wanen, woede, nachtmerries, hallucinaties, psychosen en onbehoorlijk gedrag werden zo nu en dan gerapporteerd bij het gebruik van benzodiazepines. Deze reacties kunnen zeer waarschijnlijk eerder optreden bij kinderen en ouderen (zie rubriek 4.4).

Gebruik, zelfs bij therapeutische dosis, kan leiden tot fysieke en psychologische afhankelijkheid en stopzetting van de therapie kan resulteren in ontwenningsverschijnselen of rebound effecten (zie rubriek 4.4). Psychische afhankelijkheid kan optreden. Er is misbruik van benzodiazepines gerapporteerd.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Algemeen:

Zoals bij andere benzodiazepines, zou een overdosis geen gevaar voor het leven moeten zijn, tenzij het wordt gecombineerd met andere CZS onderdrukkende medicijnen, inclusief alcohol.

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Bij het behandelen van een overdosis van elk soort medicijn, moet men in gedachten houden dat er meerdere middelen genomen zijn. Door praktijkervaring na het op de markt brengen bleek dat een lorazepam overdosis voornamelijk voorkwam in combinatie met alcohol en / of andere medicijnen.

Symptomen:

Overdosering van benzodiazepines wordt gewoonlijk gekenmerkt door de mate van CZS depressie, in het bereik van sufheid tot coma. In milde gevallen, omvatten de symptomen sufheid, geestelijke verwarring en lethargie; in enkele ernstige gevallen, in het bijzonder waarbij alcohol en andere CZS onderdrukkende medicinale producten werden genomen, kunnen de symptomen zijn dysarthria, ataxie, paradoxale reacties, CZS depressie, hypotensie, hypotonie, respiratoire en cardiovasculaire depressie, zelden coma en zeer zelden overlijden.

Behandeling:

Na een overdosering van benzodiazepines moet er braken opgewekt worden (binnen een uur) indien de patiënt bij bewustzijn is of er moet een maagspoeling worden uitgevoerd, waarbij de luchtwegen beschermd zijn, indien de patiënt bewusteloos is. Indien er geen voordeel is bij het legen van de maag, dan moet men geactiveerde zwarte kool geven om de absorptie te verminderen. De behandeling daarna moet symptomatisch en ondersteunend zijn. De patiënt moet nauwkeurig worden geobserveerd, met controle van de vitale levensfuncties. Er moet op de intensive care afdeling bijzondere aandacht worden besteedt aan de respiratoire en de cardiovasculaire functies.

Hoewel onwaarschijnlijk, kan hypotensie met noradrenaline worden onderdrukt. Lorazepam is slecht dialyseerbaar; lorazepam glucuronide, de inactieve metaboliet, kan goed dialyseerbaar zijn.

Bij patienten die in het ziekenhuis zijn vanwege een benzodiazepine overdosering kan de benzodiazepine antagonist flumazenil een bruikbare toevoeging, maar geen vervanging, voor de juiste behandeling zijn.

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Lees voor gebruik de Flumazenil productinformatie. De arts moet zich bewust zijn van het risico van een attaque in relatie tot flumazenil therapie, in het bijzonder bij langdurig gebruik van benzodiazepines en bij een cyclisch antidepressivum overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Benzodiazepine derivaten

ATC code: N05BA06

Lorazepam is een benzodiazepine met korte tot gemiddelde werkingsduur.

Het heeft alle welbekende wezenlijke benzodiazepine eigenschappen: anxiolytisch, sederend / hypnotisch, tegen stuipen en spierontspanning, elk in verschillende mate.

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Lorazepam wordt na orale toediening snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. De piek serum niveaus treden op na 2 uur (bereik: 0,5 – 3 uur) en de orale biologische beschikbaarheid is 90 – 93 %.

Distributie:

Lorazepam wordt voor ongeveer 85 % – 91 % aan eiwit gebonden, met een vrije fractie die bij oudere patiënten significant hoger is. Het penetreert de cerebrospinale vloeistof, met concentraties van ongeveer 5 % - 25 % van de gerelateerde plasma niveaus. Het gaat door de placentabarrière, en de plasma niveaus in het ongeboren kind benaderen de serum niveaus van de moeder. De distributie halfwaardetijd is 20 - 25 minuten (bereik: 10,3 – 42,7) en het volume van de distributie is 1,3 l/kg.

De steady state plasmaconcentraties worden binnen drie dagen bereikt.

Biotransformatie:

Lorazepam wordt in grote mate gemetaboliseerd in de lever, ongeveer 75 % ondergaat de enterohepatische kringloop, chronische dosering heeft geen effect op de lever hydroxylatie capaciteit. De hoofdmetaboliët, inactief, is 3 – O – fenolic glucuronide bij een dosering van 75 % en kleinere hoeveelheden van 6 – chloro – 4 – O – chlorofenyl – 2, 1 – quinazolinone, en het gehydroxyleerde derivaat van lorazepam, die allemaal inactief zijn.

Eliminatie:

De belangrijkste route van excretie gaat via de nieren, 88 %, kleinere hoeveelheden worden via de feces uitgescheiden, 7 %. De totale lichaamsklaring is 1,1 ml/minuut/kg.

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

De lorazepam eliminatie halfwaardetijd is 12 uur en er is een klein risico op buitensporige accumulatie. De eliminatie halfwaardetijd van de inactieve glucuronide metaboliet is 12 – 18 uur.

Er is geen verandering in de farmacokinetische parameters bij ouderen.

Bij ernstige leveraandoeningen wordt de eliminatie halfwaardetijd van lorazepam verdubbeld.

Nieraandoeningen zorgen voor een afname in de mate van excretie van de glucuronide metaboliet zonder toename van de halfwaardetijd van lorazepam.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Enkele dosis toxiciteit / Acute toxiciteit

Acute perorale lorazepam toxiciteitsonderzoeken bij dieren onthulden geen specifieke gevoeligheid (zie rubriek 4.9 "Overdosering" voor de acute toxiciteit bij de mens)

Subchronische en chronische toxiciteit

Perorale lorazepam werd bij ratten (80 weken) en honden (12 maanden) onderzocht in chronische toxiciteitsonderzoeken. Zowel histopathologisch, ophthalmologisch, hematologisch onderzoek als orgaanfunctie testen lieten geen of alleen gedeeltelijk belangrijke veranderingen zien zonder biologische relevantie, zelfs in hoge dosis. Oesofagiale dilatatie trad op bij ratten die meer dan een jaar met lorazepam waren behandeld met een dosis van 6 mg/kg/dag.

Mutageen en carcinogeen potentieel

Lorazepam is niet onderworpen geweest aan uitvoerig onderzoek op mutagene effecten; echter, tot nu toe waren de onderzoeken voor lorazepam negatief. Onderzoeken met ratten en muizen gaven geen duidelijk carcinogeen potentieel aan van lorazepam na orale toediening.

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Voortplantingstoxiciteit.

De effecten van lorazepam op de embryonale en foetale ontwikkeling en de voortplanting is onderzocht bij konijnen, ratten en muizen.

Orale toediening van lorazepam aan ratten, konijnen en muizen in doseringen tot 50 mg/kg/dag, resulteerde in ‘verminderde gewichtstoename van de moeder, toegenomen resorpties, toename van het aantal nesten dat verloren gaat, kleinere nesten, toegenomen aantal doodgeborenen, toegenomen neonatale sterfte en verminderd lichaamsgewicht van de foetus. Ernstige en minder ernstige misvormingen, inclusief gespleten gehemelte, achterste ledemaat mal-rotatie, extra 13de ribben, gastroschisis en ernstige schedel afwijkingen, werden waargenomen bij experimenten op konijn en muis; sommige hiervan zijn kwalitatief vergelijkbaar en/of dosis gerelateerd, en mogelijk geneesmiddel geïnduceerd.

Experimentele onderzoeken bewezen gedragsmatige stoornissen van nageslacht van vrouwelijke dieren die langdurig waren blootgesteld aan benzodiazepines.

Toegenomen gespleten gehemelte in muizen en vertraagde neurale gedragsontwikkeling en postnatale schade in muizen en ratten zijn waargenomen na blootstelling aan benzodiazepinen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat

Povidon (K30), E 1201

Crospovidon, Type A, E 1202

Maiszetmeel

Microkristallijne cellulose, E 460

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Natrium zetmeel glycolaat

Kalium polacrilline

Magnesiumstearaat, E 572

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Lorazepam Prolepha 1 mg en 2,5 mg tabletten: 15 maanden in opaak PVC/PE/PVDC-Aluminium blisterverpakkingen.

Lorazepam Prolepha 0,5 mg tabletten: 15 maanden in polyethyleen pot met polyethyleen deksel.

Lorazepam Prolepha 1 mg en 2,5 mg tabletten: 15 maanden in polypropyleen pot met polyethyleen deksel.

Lorazepam Prolepha 0,5 mg tabletten: 30 maanden in Aluminium – Aluminium blisterverpakkingen.

Lorazepam Prolepha 1 mg en 2,5 mg tabletten: 27 maanden in Aluminium – Aluminium blisterverpakkingen.

Na opening van de tablet containers zijn de tabletten nog 6 maanden houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Blisterverpakkingen van opaak PVC/PE/PVDC-Aluminium en blisterverpakkingen van Aluminium – Aluminium.

Verpakkingen van: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90en (alleen voor ziekenhuis/apotheek) 100,, 200 of 500 tabletten zijn beschikbaar.

Witte PE tablettencontainer met witte PE dop: verpakking met een inhoud van 500 tabletten Lorazepam Prolepha 0,5 mg zijn verkrijgbaar.

Witt PP tablettencontainer met witte PE dop: verpakking met een inhoud van 100 of 500 tabletten Lorazepam Prolepha 1 mg en 200 tabletten Lorazepam Prolepha 2,5 mg zijn verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Prolepha B.V, Molenzicht 7, 4881 BW Zundert

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

Lorazepam Prolepha 0,5 mg, tabletten RVG 123766

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg TABLET, 1 mg TABLET and 2.5 mg TABLET

Lorazepam Prolepha 1 mg, tabletten RVG 119556

Lorazepam Prolepha 2,5 mg, tabletten RVG 119557

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

Datum van eerste verlening van de vergunning voor 1 en 2,5 mg: 16 augustus 2016

Datum van eerste verlening van de vergunning voor 0,5 mg: 20 november 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 10 augustus 2022.