

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lorazepam Medochemie Romania 0,5 mg, tabletten

Lorazepam Medochemie Romania 1 mg, tabletten

Lorazepam Medochemie Romania 2,5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lorazepam Medochemie Romania 0,5 mg: Elke tablet bevat 0,5 mg lorazepam.

Lorazepam Medochemie Romania 1 mg: Elke tablet bevat 1 mg lorazepam.

Lorazepam Medochemie Romania 2,5 mg: Elke tablet bevat 2,5 mg lorazepam.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Lorazepam Medochemie Romania 0,5 mg: 34 mg lactosemonohydraat per tablet.

Lorazepam Medochemie Romania 1 mg: 69 mg lactosemonohydraat per tablet.

Lorazepam Medochemie Romania 2,5 mg: 172 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Lorazepam Medochemie Romania 0,5 mg: witte, ronde, tablet met een ronde rand, met een diameter van ongeveer 5 mm

Lorazepam Medochemie Romania 1 mg: witte, ronde, platte tablet met een schuine rand, een breukstreep, en de inscriptie "1.0" op één zijde, met een diameter van ongeveer 6 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Lorazepam Medochemie Romania 2,5 mg: witte, ronde, platte tablet met een schuine rand en een breukstreep, met een diameter van ongeveer 9 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lorazepam Medochemie Romania is geïndiceerd voor gebruik bij kortdurende behandeling van de symptomen van angst, indien de angst ernstig is, ontwrichtend is of de persoon buitengewoon veel leed veroorzaakt.

Lorazepam Medochemie Romania kan ook worden gebruikt bij premedicatie voor diagnostische procedures of voor chirurgische ingrepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Doseringsschema

Dosering en de duur van de behandeling moeten per persoon worden vastgesteld. In het algemeen zou de laagste effectieve dosering zou gedurende de kortst mogelijke tijd moeten worden voorgeschreven. Het risico van ontweningsverschijnselen en het reboundeffect zijn groter na abrupte stopzetting, daarom moet de behandeling stapsgewijs worden stopgezet bij alle patiënten (zie rubriek 4.4).

De duur van de behandeling mag niet langer zijn dan 4 weken, inclusief de afbouwtijd.

Verlenging van de behandelperiode moet niet plaatsvinden zonder de herbeoordeling van de noodzaak van een vervolgetherapie. Verhoging van de dosering moet stapsgewijs worden gedaan om te helpen nadelige bijwerkingen te vermijden. De avond dosering moet voor de dag dosering worden verhoogd.

Dosering

Volwassenen

Symptomatische behandeling van angst:

- 0,5 mg tot 2,5 mg per dag in afzonderlijke doses verdeeld of als een enkele dosis in de avond.

In ernstige gevallen, kunnen voor individuele patiënten hogere doses nodig zijn, tot een maximum van 7,5 mg per dag.

Premedicatie voor diagnostische procedures of voor chirurgische ingrepen:

- 1 tot 2,5 mg de nacht voorafgaande aan de operatie en/of;
- 2 tot 4 mg één tot twee uur voor de operatie.

Pediatrische patiënten:

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.

Premedicatie:

In de leeftijd jonger dan 6 jaar:

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

In de leeftijd van 6 -12 jaar:

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

Geriatrische en verzwakte patiënten:

De aanvangsdosis voor oudere en verzwakte patiënten zou verlaagd moeten worden met ongeveer 50 %. Pas de dosering aan op de klinische reactie en de individuele tolerantie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie:

Lagere doses zouden voldoende kunnen zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie of milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). Gebruik door patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met chronische respiratoire aandoeningen

Lagere doseringen worden aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor orale toediening.

De tablet zou met wat vloeistof (bijvoorbeeld een half tot heel glas water) moeten worden ingenomen.

De breukstreep op de 1 mg en 2,5 mg tablet maakt het mogelijk de tablet te breken als u moeite heeft met doorslikken.

4.3 Contra-indicaties

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 (bijvoorbeeld chronische obstructieve longziekte).

Slaap apneu syndroom.

Ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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: dyspneu, 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 de luchtweg geblokkeerd worden, dit zou dodelijk kunnen zijn. Patiënten die na de behandeling met een benzodiazepine angio-oedeem ontwikkelen dienen niet opnieuw te worden behandeld.

Lorazepam zou voorzichtig moeten worden gebruikt bij patiënten met een aangetaste ademhalingsfunctie omdat het gebruik van benzodiazepines, inclusief lorazepam, kan leiden tot potentieel dodelijke respiratoire depressie.

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat hun tolerantie voor alcohol en andere CZS onderdrukkende middelen door de aanwezigheid van lorazepam wordt verminderd, deze middelen moeten worden vermeden of worden gebruikt met een verlaagde hoeveelheid.

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

Misbruik

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

Tolerantie:

Na enkele weken herhaaldelijk gebruik kan enig verlies van het hypnotiserende effect van benzodiazepines optreden.

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. Zelfs bij dagelijks gebruik gedurende een paar weken is er een risico op de ontwikkeling van lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid. Dit geldt niet alleen voor onjuist gebruik van bijzonder hoge doseringen, maar ook bij de therapeutische doseringen.

Het risico op afhankelijkheid neemt ook toe bij patiënten met een geschiedenis van drugs en/of alcoholmisbruik of bij patiënten met behoorlijke persoonlijkheidsstoornissen. Daarom moet het gebruik bij patiënten met een geschiedenis van drugs en/of alcoholmisbruik worden vermeden.

Afhankelijkheid kan leiden tot ontwenningverschijnselen, vooral bij abrupte beëindiging van de behandeling. Daarom moet lorazepam altijd geleidelijk worden afgebouwd.

Ontwenningverschijnselen (bijvoorbeeld terugkerende slapeloosheid) kunnen voorkomen na het stoppen van de aanbevolen doses, ook al na een week behandeling.

Abrupt stoppen met de behandeling kan gepaard gaan met ontwenningverschijnselen.

Symptomen die gerapporteerd zijn na het stoppen van benzodiazepines bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, angst, spanning, depressie, slapeloosheid, rusteloosheid, duizeligheid, misselijk, diarree, verlies van eetlust, verwarring, hallucinaties/delirium, perceptuele veranderingen, irritatie, dysforie, convulsies/toevallen, tremor, buikkrampen, myalgie, agitatie, palpitations, tachycardie, paniek aanvallen, vertigo, hyperreflexie, verlies van het korte termijn geheugen, hyperthermie, zweten, en het voorkomen van "rebound" effecten waarbij de symptomen die tot de behandeling met benzodiazepines leidden in versterkte vorm terugkeren.

Deze symptomen kunnen moeilijk te onderscheiden zijn van de oorspronkelijke symptomen waarvoor het geneesmiddel werd voorgeschreven.

In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen voorkomen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusie, tinnitus, gevoelloosheid en tintelen van de ledematen, overgevoeligheid voor licht, lawaai en fysiek contact/perceptuele veranderingen, onvrijwillige bewegingen, overgeven, hallucinaties, convulsies.

Convulsies/toevallen kunnen vaker voorkomen bij patiënten die reeds een toeval stoornis hebben of die andere medicijnen nemen die de kans op het optreden van een toeval verhogen, zoals antidepressiva.

Risico's bij gelijktijdig gebruik van opioïden:

Gelijktijdig gebruik van lorazepam en opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en dood. Vanwege deze risico's, moet gelijktijdig gebruik van deze sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines zoals lorazepam met opioïden 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 worden gebruikt en de duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn. (Zie ook de gebruikelijke dosering in rubriek 4.2)

De patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Met betrekking hierop wordt het ten zeerste aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren om zich bewust te zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Duur van de behandeling:

De duur van de behandeling zou zo kort mogelijk moeten zijn (zie rubriek 4.2) en zou niet meer dan 4 weken mogen zijn, inclusief de afbouwtijd.

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 wanneer de behandeling wordt gestopt.

De patiënt moet geïnformeerd worden over de mogelijkheid van reboundeffecten, om de angst voor zulke symptomen, mochten zij voorkomen, te verminderen.

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

Tijdelijke anterograde amnesie of verslechterd geheugen zijn gerapporteerd in verband met het gebruik van benzodiazepines.

Als lorazepam wordt gebruikt bij slapeloosheid als gevolg van angst, moeten patiënten zich ervan verzekeren dat ze in staat zijn om een ononderbroken nachtrust te hebben die voldoende is om dit effect weg te nemen (bijvoorbeeld, 7 – 8 uren).

Psychiatrische en paradoxale reacties:

Paradoxale reacties zijn af en toe gerapporteerd bij het gebruik van benzodiazepines (zie rubriek 4.8). Het is waarschijnlijker dat deze reacties voorkomen bij kinderen en ouderen. Indien dit optreedt moet het gebruik van het medicijn worden stopgezet.

Spierzwakte:

Lorazepam kan spierzwakte veroorzaken. Daarom is extra voorzichtigheid geboden bij patiënten met een al bestaande spierzwakte of spinale of cerebellaire ataxie en kan een dosis reductie noodzakelijk zijn.

Specifieke patiëntengroepen:

Lorazepam is niet bedoeld voor de primaire behandeling van psychotische ziekten of depressieve stoornissen, en moet niet alleen worden gebruikt bij de behandeling van depressieve patiënten. Het gebruik van benzodiazepines kan een ontremmend effect hebben en kan suïcidale tendenties opwekken bij depressieve patiënten. Daarom moeten er aan deze patiënten geen grote hoeveelheden lorazepam worden voorgeschreven.

Benzodiazepines zouden bij deze patiënten niet mogen worden gebruikt zonder een adequate antidepressieve therapie.

Bestaande depressie kan verergeren gedurende het gebruik van benzodiazepines.

Bij de behandeling van patiënten met acute nauwe-kamerhoekglaucoom is voorzichtigheid geboden.

Patiënten met nierinsufficiëntie of milde tot matige leverinsufficiëntie moeten regelmatig worden gemonitord en de dosering moet zorgvuldig worden aangepast aan de reactie van de patiënt. Een lagere dosering kan voldoende zijn bij deze patiënten.

Dezelfde voorzichtigheid moet worden toegepast bij oudere of verzwakte patiënten en patiënten met chronisch respiratoire insufficiëntie.

Zoals met alle CNS-depressieven, kan het gebruik van benzodiazepines bij patiënten met ernstige lever insufficiëntie, encefalopathie ontwikkelen. Daarom is het gebruik bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

Sommige patiënten die benzodiazepines gebruiken hebben bloeddyscrasie ontwikkeld, en sommigen hebben verhoogde leverenzymwaarden.

Periodieke hematologische en leverfunctie controles worden aanbevolen indien herhaalde behandelingen klinisch nodig worden 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.

Oudere patiënten

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van lorazepam bij ouderen vanwege het risico op sedatie en/of skeletspierzwakte waardoor het risico op vallen verhoogd kan zijn, met ernstige gevolgen in deze populatie. Aan oudere patiënten dient een verlaagde dosis te worden gegeven (zie rubriek 4.2 Dosering).

Lorazepam Medochemie Romania bevat lactosemonohydraat

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose–galactose malabsorptie mogen dit medicijn niet nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van alcohol moet worden vermeden.

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

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

Opioiden:

Het gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepines) zoals lorazepam met opioïden verhogen het risico op sedatie, respiratoire depressies, coma en dood vanwege het additive CZS depressieve effect. De dosis en duur van het gelijktijdig gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

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

Er zijn rapporten van buitensporige verdoving, duidelijk afname van de ademhalingsratio, en in één patiënt hypotensie bij gelijktijdig gebruik van lorazepam en loxapine.

Er zijn rapporten van een duidelijke sedatie, overmatige speekselproductie, en ataxie wanneer lorazepam en clozapine gelijktijdig werden toegediend.

Gelijktijdige toediening van lorazepam met natriumvalproaat kan leiden tot toegenomen plasmaconcentraties en een gereduceerde klaring van lorazepam. Bij gelijktijdige toediening van natriumvalproaat moet de lorazepam dosering met ongeveer 50 % verminderd worden.

Gelijktijdige toediening van lorazepam met probenecide 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.

Toediening van theofylline of aminofylline kan de verdovende werking van benzodiazepines, inclusief lorazepam reduceren.

Spierverslappers:

Bij gebruik van spierverslappers, kan het spierverslappende effect verergeren, en daarom is voorzichtigheid geboden, vooral bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen die zwanger kunnen worden moet worden aangeraden om goede anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met lorazepam. Wanneer het medicijn wordt voorgeschreven aan een vrouw die zwanger kan worden, 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 veronderstellen dat lorazepam in verband wordt gebracht met een toename van het risico op aangeboren misvormingen/afwijkingen, in het bijzonder tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Navelstreng bloedmonsters wijzen er op dat benzodiazepines en hun glucuronide metabolieten de placenta bij de mens passeren.

Als, om dwingende medische redenen, lorazepam wordt toegediend tijdens de laatste fase van de zwangerschap, of tijdens de bevalling in hoge dosis, kunnen effecten bij het ongeboren kind worden verwacht als gevolg van de farmacologisch werking van de verbinding. Dit is inclusief symptomen zoals hypoactiviteit, hypotonie, hypothermie, respiratoire depressie, apneu, eetproblemen, en verminderde metabolische respons aan koude stress (slappezuigelingsyndroom).

Bij kinderen van moeders die enkele weken benzodiazepines hebben genomen tijdens de latere fases van de zwangerschap zijn na de geboorte ontweningsverschijnselen geconstateerd.

Bij studies met proefdieren is er geen bewijs gevonden voor teratogene eigenschappen van lorazepam of een dysfunctie van de voortplanting bij lorazepam gebruik (zie rubriek 5.3).

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 de mogelijk effecten op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen.

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

Lorazepam heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Dit geldt vooral bij de interactie met alcohol.

Slaperigheid, amnesie, verminderde concentratie en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machine te bedienen negatief beïnvloeden. Wanneer er onvoldoende nachtrust is, is het waarschijnlijk dat de alertheid verder afneemt (zie ook rubriek 4.5). Patiënten moeten worden gewaarschuwd om geen gevaarlijke machines te bedienen of voertuigen te besturen als deze effecten voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gewoonlijk in het begin van de behandeling waargenomen, als de dosering te hoog is en bij patiënten groepen die worden genoemd in de rubrieken 4.3 en 4.4. Ze kunnen spontaan verdwijnen bij voortzetting van de behandeling en/of verlaging van de dosis.

<i>Systeem/ orgaan- klassen</i>	<i>Zeer vaak ≥1/10</i>	<i>Vaak ≥1/100 tot <1/10</i>	<i>Soms ≥1/1,000 tot <1/100</i>	<i>Zelden ≥10,000 tot <1/1,000</i>	<i>Zeer zelden <1/10,000</i>	<i>niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</i>
<i>Bloed- en lymfestels elaandoen ingen</i>					Leukopenie	Trombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie

<i>Systeem/ orgaan- klassen</i>	<i>Zeer vaak ≥1/10</i>	<i>Vaak ≥1/100 tot <1/10</i>	<i>Soms ≥1/1,000 tot <1/100</i>	<i>Zelden ≥10,000 tot <1/1,000</i>	<i>Zeer zelden <1/10,000</i>	<i>niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</i>
<i>Immuun- systeem- aandoe- ningen</i>						Hypersensitiviteit reacties, anafylactische/anafylactoïde reacties
<i>Endo- criene aandoe- ningen</i>						SIADH
<i>Voedings- en stofwis- selings- stoornis- sen</i>						Hypo-natriëmie
<i>Psychi- sche stoornis- sen ±</i>		Verwarring, depressie, zichtbaar worden van een verborgen depressie	Wijzing in libido, verminderd orgasme			Ongeremdheid, euforie, suïcidale gedachten/pogingen, paradoxale reacties, inclusief angst, agitatie, waan,

<i>Systeem/ orgaan- klassen</i>	<i>Zeer vaak ≥1/10</i>	<i>Vaak ≥1/100 tot <1/10</i>	<i>Soms ≥1/1,000 tot <1/100</i>	<i>Zelden ≥10,000 tot <1/1,000</i>	<i>Zeer zelden <1/10,000</i>	<i>niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</i>
						opwinding, agressief gedrag (vijandigheid, agressie, woede), slaapstoornis- sen/ slape- loosheid, seksuele geprikkeld- heid, hallucinaties, psychosen
<i>Zenuw- stelsel- aandoe- ningen ±</i>	Sedatie, vermoeidheid , slaperigheid	Ataxie, duizeligheid		Verminderde alertheid		Verlengde reactietijden, extrapirami- dale symptomen, trillen, dysartrie/ onduidelijke spraak, hoofdpijn, convulsies/ toevallen, geheugen- verlies, coma,

<i>Systeem/ orgaan- klassen</i>	<i>Zeer vaak ≥1/10</i>	<i>Vaak ≥1/100 tot <1/10</i>	<i>Soms ≥1/1,000 tot <1/100</i>	<i>Zelden ≥10,000 tot <1/1,000</i>	<i>Zeer zelden <1/10,000</i>	<i>niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</i>
						verminderde aandacht/ concentratie, evenwichts- stoornissen
<i>Oogaan- doeningen</i>						Visuele verstoringen (inclusief diplopie en troebel zicht)
<i>Evenwichts orgaan- en ooraan- doeningen</i>						Vertigo
<i>Bloed- vataan- doeningen</i>						Hypotensie, lichte verlaging van de bloeddruk

<i>Systeem/ orgaan- klassen</i>	<i>Zeer vaak ≥1/10</i>	<i>Vaak ≥1/100 tot <1/10</i>	<i>Soms ≥1/1,000 tot <1/100</i>	<i>Zelden ≥10,000 tot <1/1,000</i>	<i>Zeer zelden <1/10,000</i>	<i>niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</i>
<i>Ademha- lings- stelsel-, borstkas-, - en media- stinum- aandoe- ningen</i>						<i>Ademhaling sdepressie^β, apneu, verergering van slaap- apneu, verergering van obstructieve longziekte</i>
<i>Maag- darmstel- selaan- doeningen</i>			<i>Misselijkheid</i>	<i>Veranderd speeksel</i>		<i>Constipatie</i>
<i>Lever- en galaan- doeningen</i>						<i>Geelzucht</i>
<i>Huid- en onderhuid aandoe- ningen</i>				<i>Huiduitslag</i>		<i>Angio- oedeem, allergische huidreacties, alopecia</i>
<i>Skelet- spierstel- sel- en bindweef-</i>		<i>Spierzwakte</i>				

<i>Systeem/ orgaan- klassen</i>	<i>Zeer vaak ≥1/10</i>	<i>Vaak ≥1/100 tot <1/10</i>	<i>Soms ≥1/1,000 tot <1/100</i>	<i>Zelden ≥10,000 tot <1/1,000</i>	<i>Zeer zelden <1/10,000</i>	<i>niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</i>
<i>selaan- doeningen</i>						
<i>Voort- plantings- stelsel- en borstaan- doeningen</i>			Impotentie			
<i>Algemene aandoe- ningen en toedie- nings- plaats- stoornis- sen</i>		Vermoeid- heid				Hypothermie
<i>Onder- zoeken</i>						Toename van bilirubine, toename van lever transaminase, toename van alkaline fosfatase

± De effecten van benzodiazepine op het CZS zijn dosis afhankelijk, met ernstige CZS depressies optredend bij hoge dosis

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

Afhankelijkheid/misbruik

Zelfs na een behandeling van enkele dagen met dagelijkse inname van lorazepam, kunnen ontwenningssverschijnselen (bijvoorbeeld slaapstoornissen, toegenomen dromen) optreden bij het stoppen van de therapie, vooral na abrupt stoppen. Angst, staat van spanning, zowel als agitatie en innerlijke rusteloosheid kunnen in ergere mate terugkomen (reboundeffecten). Andere symptomen die gerapporteerd zijn na stopzetting van benzodiazepines zijn hoofdpijn, depressie, verwardheid, irritatie, zweten, dysforie, duizeligheid, verlies van de realiteit, onbehoorlijk gedrag, hyperacusie, gevoelloosheid en tinteling in de ledematen, gevoeligheid voor licht en aanraking, gestoorde perceptie, onvrijwillige bewegingen, misselijkheid, overgeven, diarree, verlies van eetlust, hallucinaties/delirium, convulsies/toevallen, beven, buikkrampen, myalgie, staat van agitatie, palpitations, tachycardie, paniek aanvallen, duizeligheid, hyperreflexie, verlies van het korte termijn geheugen en hyperthermie. Bij chronisch gebruik van lorazepam bij patiënten met epilepsie of zij die andere geneesmiddelen die de gevoeligheid voor toevallen reduceren (bijvoorbeeld antidepressiva) gebruiken, kan abrupt stopzetten meer frequente toevallen opwekken. Het risico op ontwenningssverschijnselen neemt toe met de duur van het gebruik en de dosering. Deze verschijnselen kunnen gewoonlijk worden vermeden door de dosering geleidelijk af te bouwen.

Er zijn indicaties van een tolerantie ontwikkeling ten aanzien van het verdovende effect van benzodiazepines.

Lorazepam is gevoelig voor misbruik. Vooral patiënten met een geschiedenis van geneesmiddel en/of alcoholmisbruik zijn gevoelig voor misbruik.

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

Symptomen:

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

Overdosering van benzodiazepines wordt gewoonlijk gekenmerkt door de mate van centraal zenuwstelsel depressie, variërend 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 dysarthrie, ataxie, paradoxale

reacties, CZS depressie, hypotensie, hypotonie, respiratoire en cardiovasculair depressie, coma en zeer zelden overlijden.

Behandeling:

De absorptie kan worden verminderd door toediening van geactiveerde zwarte kool. De kans op hypotensie is onwaarschijnlijk, maar het kan met noradrenaline onder controle worden gehouden. Lorazepam is slecht dialyseerbaar; lorazepam glucuronide, de inactieve metaboliet, kan goed dialyseerbaar zijn.

Ondersteunende zorg, monitoring van vitale functies en zorgvuldige observatie van de patiënt wordt aanbevolen.

Bij patiënten 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. De flumazenil productinformatie moet worden geraadpleegd voor gebruik. De arts moet zich bewust zijn van het risico van een toeval in relatie tot flumazenil therapie, in het bijzonder bij langdurig gebruik van benzodiazepines en bij een cyclisch antidepressivum overdosis en bij epileptische patiënten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Benzodiazepine derivaten, Anxiolytica

ATC code: N05BA06

Lorazepam is een benzodiazepine met korte tot gemiddelde werkingsduur. Het heeft anxiolytische, sederende, hypnotische en spierontspannende effecten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Lorazepam wordt na orale toediening snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. De hoogste 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 % - 28 % van de gerelateerde plasma niveaus. Het passeert de placenta, 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.

Metabolisme:

Lorazepam wordt in grote mate gemetaboliseerd in de lever, ongeveer 75 % ondergaat de enterohepatische kringloop, chronische dosering heeft geen effect op de hepatische hydroxylatie capaciteit. De hoofdmetsoliet, 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.

Excretie:

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.

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

Er is geen verandering in de farmacokinetische parameters bij ouderen.

Bij ernstige leverinsufficiëntie wordt de eliminatie halfwaardetijd van lorazepam verdubbeld.

Nierinsufficiëntie zorgt voor een afname in de mate van excretie van de glucuronide metsoliet 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 voor de acute toxiciteit bij de man).

Sub chronische en chronische toxiciteit

Oraal toegediende lorazepam werd bij ratten (80 weken) en honden (12 maanden) onderzocht in chronische toxiciteitsonderzoeken. Zowel histopathologisch, oftalmologisch, hematologisch onderzoek als orgaanfunctietesten 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.

Voortplantingstoxiciteit.

De effecten van lorazepam op de embryonale en foetale ontwikkeling en de voortplanting is onderzocht bij konijnen, ratten en muizen. Bij studies met proefdieren is er geen bewijs gevonden voor teratogene eigenschappen van lorazepam of een dysfunctie van de voortplanting bij lorazepam gebruik.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat

Povidon (E1201)

Crospovidon, (E1202)

Maiszetmeel

Microkristallijne cellulose (E 460)

Natrium zetmeel glycolaat

Kalium polacriline

Magnesiumstearaat (E 572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Lorazepam Medochemie Romania 0,5 mg: 30 maanden

Lorazepam Medochemie Romania 1 mg en 2,5 mg: 27 maanden

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

Blisterverpakkingen van OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Verpakkingen van: 20, 30, 50, 60 of 100 tabletten zijn beschikbaar.

Geperforeerde blisterverpakkingen die 30x1 of 100x1 tabletten bevatten zijn ook beschikbaar.

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

MEDOCHEMIE ROMANIA S.R.L.

Str. Prof. Dr. Ioan Catacuzino Nr.5, Sector 1

Boekarest, 011437

Roemenië.

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

Lorazepam Medochemie Romania 0,5 mg, tabletten RVG 124020

Lorazepam Medochemie Romania 1 mg, tabletten RVG 124021

Lorazepam Medochemie Romania 2,5 mg, tabletten RVG 124022

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 maart 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 24 augustus 2023