

FARMACEUTISCH ANALYTISCH LABORATORIUM DUIVEN B.V
COMMON TECHNICAL DOCUMENT
MODULE 1 ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 1.3, PRESCRIBING INFORMATION
LORAZEPAM – 0.5 mg, 1 mg 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 GenR_x 0,5 mg, tabletten

Lorazepam GenR_x 1 mg, tabletten

Lorazepam GenR_x 2,5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lorazepam GenR_x 0,5 mg: Elke tablet bevat 0,5 mg lorazepam.

Lorazepam GenR_x 1 mg: Elke tablet bevat 1 mg lorazepam.

Lorazepam GenR_x 2,5 mg: Elke tablet bevat 2,5 mg lorazepam.

Hulpstof met bekend effect:

lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Lorazepam GenR_x 0,5 mg: witte, ronde, platte tablet met een ronde rand, diameter ongeveer 4,7 mm.

Lorazepam GenR_x 1 mg: witte, ronde, platte tablet met een schuine rand, een breukstreep, en de inscriptie “1.0”, een diameter ongeveer 6,4 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Lorazepam GenR_x 2,5 mg: witte, ronde, platte tablet met een schuine rand, een breukstreep, een diameter ongeveer de 9,1 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lorazepam GenR_x 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, 1 mg and 2.5 mg TABLET

4.2 Dosering en wijze van 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:

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.

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

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.

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).

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

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).

Wijze van toediening

Voor orale toediening

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.

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.

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

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 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.

Tolerantie:

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

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.

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.

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

De ontwenningssverschijnselen 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.

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

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

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 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

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

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

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.

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)

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

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat neerkomt op zo goed als natriumvrij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevelen:

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, 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.

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

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.

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.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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. Benzodiazepines kunnen de foetus schade berokkenen indien het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Gebaseerd op de menselijke ervaring suggereert / vermoed men 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. Navelstreng bloedmonsters wijzen op uitwisseling van benzodiazepines en hun glucuronide metabolieten van de placenta bij de mens.

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten goede anticonceptie 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.

Als, om dwingende medische redenen, lorazepam wordt toegediend tijdens de laatste fase van de zwangerschap, of tijdens de bevalling in hoge dosis, kunnen effecten, zoals hypothermie, hypotonie en matige respiratoire depressie, bij het ongeboren kind worden verwacht als gevolg van de farmacologisch werking van de verbinding. 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.

Ook kunnen kinderen van moeders die chronisch benzodiazepines hebben genomen tijdens de latere fases van de zwangerschap een lichamelijke afhankelijkheid hebben ontwikkeld en enig risico hebben op het ontwikkelen van ontweningsverschijnselen na de geboorte.

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

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).

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.

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 $< 1 / 1.000$

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

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

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

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

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

Paradoxaal 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:

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

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: verandering in libido, impotentie, verminderd orgasme

Onbekend: sexuele 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

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 ontwenningverschijnselen of reboundeffecten (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

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

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.

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

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

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.

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 spierontspannend, elk in verschillende mate.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

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

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 placentabarière, 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 hoofdmetabooliet, 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.

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

Ouderen

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

Er is geen verandering in de farmacokinetische parameters bij ouderen.

Leverinsufficiëntie

Bij ernstige leveraandoeningen wordt de eliminatie halfwaardetijd van lorazepam verdubbeld.

Nierinsufficiëntie

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, 1 mg 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. Deze studies onthulden geen enkel bewijs van teratogenische eigenschappen of een dysfunctie van voortplanting van lorazepam.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat

Povidon (K30), E 1201

Crospovidon, Type A, E 1202

Maiszetmeel

Microkristallijne cellulose, E 460

Natrium zetmeel glycolaat

Kalium polacriline

Magnesiumstearaat, E 572

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

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

15 maanden in ondoorzichtige PVC / PE / PVDC – Aluminium blisterverpakkingen
30 maanden in Aluminium – Aluminium blisterverpakkingen

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

Lorazepam GenRx 1 mg en Lorazepam GenRx 2,5 mg: Blisterverpakkingen van opaak PVC/PE/PVDC-Aluminium of Aluminium-Aluminium

Lorazepam GenRx 0,5 mg: Blisterverpakking van Aluminium-Aluminium

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

GenRx B.V, Dijkgraaf 30, 6921 RL Duiven

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

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

Lorazepam GenR_x 0,5 mg, tabletten RVG 124313

Lorazepam GenR_x 1 mg, tabletten RVG 108216

Lorazepam GenR_x 2,5 mg, tabletten RVG 108217

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

Lorazepam GenR_x 1 mg, tabletten en Lorazepam GenR_x 2,5 mg, tabletten

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2014

Datum van laatste verlenging: 24 september 2017

Lorazepam GenR_x 0,5 mg, tabletten

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 mei 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 27 augustus 2024