


Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2412a Pag. 1 van 14

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lorazepam Auro 0,5 mg, tabletten
Lorazepam Auro 1 mg, tabletten
Lorazepam Auro 2,5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lorazepam Auro 0,5 mg, tabletten: Elke tablet bevat 0,5 mg lorazepam.

Lorazepam Auro 1 mg, tabletten: Elke tablet bevat 1 mg lorazepam.

Lorazepam Auro 2,5 mg, tabletten: Elke tablet bevat 2,5 mg lorazepam.

Hulpstof met bekend effect:

Lorazepam Auro 0,5 mg, tabletten: Elke 0,5 mg tablet bevat 31 mg lactosemonohydraat.

Lorazepam Auro 1 mg, tabletten: Elke 1 mg tablet bevat 62 mg lactosemonohydraat.

Lorazepam Auro 2,5 mg, tabletten: Elke 2,5 mg tablet bevat 155 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Lorazepam Auro 0,5 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, platte, niet-omhulde tabletten met afgeschuinde kanten van ongeveer 5 mm. Met inscriptie "0,5" op een zijde en "L" op de andere zijde.

Lorazepam Auro 1 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte ronde, platte, niet-omhulde tabletten met afgeschuinde kanten van ongeveer 6,5 mm. Met inscriptie "L" en "1" met daartussen een breukstreep op de ene zijde en niets op de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Lorazepam Auro 2,5 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, platte, niet-omhulde tabletten met afgeschuinde kanten van ongeveer 9 mm. Met inscriptie "L" en "2.5" met daartussen een breukstreep op de ene zijde en niets op de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.


4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Kortdurende symptomatische behandeling van angst en slapeloosheid veroorzaakt door angst, als de angst ernstig is, invaliderend is of indien de persoon er onaanvaardbaar door lijdt.
- Premedicatie voorafgaand aan diagnostische procedures of chirurgische ingrepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2412a Pag. 2 van 14	

De dosering en de duur van het gebruik dienen te worden aangepast aan de individuele reactie, de therapeutische indicatie en de ernst van de aandoening. Het principe is hier om de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te houden (De duur van de behandeling mag niet langer zijn dan 4 weken, inclusief de afbouwtijd).

Behandeling van angst en daaruit voortvloeiende slaapstoornissen

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

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

Wanneer de dagelijkse dosis als enkelvoudige dosis in de avond ingenomen wordt, mogen de tabletten niet worden ingenomen op een volle maag, omdat er anders een vertraagde intrede van de werking en -afhankelijk van de duur van de slaap - de volgende ochtend meer na-effecten moeten worden verwacht (zie rubriek 4.4.).

Bij acute aandoeningen dient het gebruik van lorazepam te worden beperkt tot enkelvoudige doses of enkele dagen. Bij chronische aandoeningen is de duur van het gebruik afhankelijk van het verloop van de aandoening. Na 2 weken dagelijkse inname dient de arts duidelijk te maken of de behandeling met lorazepam nog steeds aangewezen is wanneer de dosis geleidelijk wordt verlaagd.

Er dient te worden opgemerkt dat slaapstoornissen, angst en spanningstoestanden, innerlijke rusteloosheid en agitatie na een langere periode van gebruik (langer dan 1 week) en plotselinge stopzetting van het gebruik van het geneesmiddel, tijdelijk opnieuw kunnen optreden in verhevigde vorm. Daarom mag de behandeling niet plotseling worden stopgezet, maar dient de dosis geleidelijk te worden verlaagd.

Premedicatie voorafgaand aan diagnostische procedures en chirurgische ingrepen:

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

De tabletten kunnen onafhankelijk van de maaltijd worden genomen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen 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 leverinsufficiëntie:

Lagere doses zouden voldoende kunnen zijn bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie. De aanvangsdosis zou de helft van de aanbevolen volwassen dosering moeten zijn. Dergelijke patiënten dienen gemonitord te worden op de klinische response en tolerantie, en de dosering die daarop aangepast te worden (zie rubriek 4.4). Gebruik door patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Lagere doses zouden voldoende kunnen zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie. De aanvangsdosis zou de helft van de aanbevolen volwassen dosering moeten zijn. Dergelijke patiënten dienen gemonitord te

Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2412a Pag. 3 van 14

worden op de klinische response en tolerantie, en de dosering die daarop aangepast te worden (zie rubriek 4.4).

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.

In de leeftijd jonger dan 6 jaar:

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

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.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere benzodiazepines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Myasthenia gravis.
- Acute intoxicatie met alcohol of geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (bijv. hypnotica of analgetica, neuroleptica, antidepressiva en lithium).
- Ernstige leverinsufficiëntie. (kan het ontstaan van encefalopathie bevorderen).
- Slaapapneusyndroom
- Ernstige respiratoire aandoeningen (bijv. chronische obstructieve longziekte).
- Kinderen jonger dan 6 jaar.


4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Depressie en andere psychiatrische aandoeningen

Lorazepam is niet bedoeld voor de primaire behandeling van psychotische ziekten of depressieve stoornissen. Bij patiënten met een depressie moeten de mogelijkheid van het ontstaan of erger worden van de symptomen van de depressie verwacht worden. Behandeling met benzodiazepinen kan bij deze patiënten zelfmoordneigingen ontmaskeren; ze mogen niet worden gegeven zonder geschikte antidepressieve therapie.

Zelfmoordneigingen

Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2412a Pag. 4 van 14

Sommige epidemiologische studies laten een toename in de incidentie van zelfmoord en zelfmoordpogingen zien bij patiënten met of zonder depressie, die behandeld worden met benzodiazepines of hypnotica, waaronder lorazepam. Een causale associatie is echter niet aangetoond.

Verstoorde nier- en leverfunctie

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

Verergering van hepatische encefalopathie kan optreden bij het gebruik van lorazepam.

Bloedafwijkingen

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.

Hypotensie

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.

Kater

Hoewel lorazepam behoort tot de benzodiazepinen met een middellange halfwaardetijd, kunnen er effecten van een kater optreden als het wordt gebruikt als slaappil, vooral bij hogere doses en een te korte slaapduur. Er moet daarom voor worden gezorgd dat er voldoende lang kan worden geslapen (ongeveer 7 tot 8 uur) (zie rubriek 4.2.).

Amnesie

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

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

Paradoxe reacties

Het optreden van paradoxale reacties is soms gemeld bij het gebruik van benzodiazepinen (zie rubriek 4.8). Dergelijke reacties moeten worden verwacht, vooral bij kinderen en ouderen. Indien er paradoxale reacties optreden, dient de behandeling met lorazepam te worden stopgezet.


Ademhalingsdepressie

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

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.

Acute nauwe-kamerhoekglaucoom

Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2412a	Pag. 5 van 14

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

Afhankelijkheid

Bij het gebruik van lorazepam bestaat een kans op primaire afhankelijkheid. Zelfs als het gedurende een paar weken dagelijks wordt ingenomen, is er een risico op het ontstaan van psychische en fysieke afhankelijkheid. Dit geldt niet alleen voor verkeerd gebruik van bijzonder hoge doses, maar ook voor het therapeutische dosisbereik. Het risico stijgt naarmate de duur van het gebruik en de dosis toenemen en is hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik en bij patiënten met grote persoonlijkheidsstoornissen. In principe mogen benzodiazepinen alleen gedurende korte perioden (bijv. 2 tot 4 weken) worden voorgeschreven. Voortgezet gebruik mag alleen plaatsvinden als er een dwingende indicatie is, na zorgvuldige afweging van het therapeutische voordeel tegen het risico op gewenning en afhankelijkheid. Langdurig gebruik van lorazepam wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.8).

Ontwenningverschijnselen

Afhankelijkheid kan leiden tot ontwenningverschijnselen, vooral bij abrupte beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.8). Daarom moet lorazepam altijd geleidelijk worden afgebouwd.

Het kan zinvol zijn om de patiënt te vertellen dat de behandeling maar een beperkte duur heeft en dat het langzaam afgebouwd zal worden. Daarnaast moet aan de patiënt gemeld worden dat er een kans is op een “rebound” fenomeen om hun angst te minimaliseren in het geval dit optreedt.

Tolerantie

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

Misbruik

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

Alcohol

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.


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 benzodiazepines 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).

Anafylaxie/anafylactoïde reacties

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

Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2412a Pag. 6 van 14

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

Oudere patiënten

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

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten onder de 18 jaar dienen niet behandeld te worden met lorazepam, tenzij strikt geïndiceerd voor sedatie voorafgaand aan diagnostische of chirurgische procedures. Het gebruik bij kinderen onder de 6 jaar is gecontra-indiceerd.

Lorazepam Auro 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

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

Alcohol

Gelijktijdig gebruik met alcohol moet worden vermeden.

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

Opioïde analgetica/opioïden:

Het gelijktijdig gebruik van benzodiazepines 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.

Spijrelaxantia


Het effect van spierverslappers en analgetica kan versterkt zijn.

Antiepileptica

Gelijktijdige toediening van lorazepam en valproïnezuur kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties en een verminderde klaring van lorazepam. Indien valproïnezuur gelijktijdig wordt gebruikt, dient de dosis lorazepam met ongeveer 50% te worden verlaagd. Gelijktijdig gebruik van fenobarbital kan resulteren in een additief CZS-effect.

Cytochroom P-450 enzymremmers

Remmers (bijv. cimetidine, isoniazide, erytromycine, omeprazol en esomeprazol) verlagen de klaring en kunnen de werking van benzodiazepines versterken. Itraconazol, ketoconazol en in mindere mate

Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2412a Pag. 7 van 14	

fluconazol en voriconazol zijn potente remmers van het cytochroom P450 isoenzym CYP3A4 en kunnen de plasmaspiegels van benzodiazepines verhogen. De effecten van benzodiazepines kunnen versterkt en verlengd worden wanneer deze gelijktijdig gebruikt worden. Een dosisverlaging van de benzodiazepine kan noodzakelijk zijn.

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

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

Loxapine: Gelijktijdig gebruik heeft geleid tot meldingen van overmatige verdooving, een significante verlaging van de ademhalingsnelheid, en in één patiënt tot hypotensie.

Antihypertensiva, vasodilatoren en diuretica: een versterkt hypotensief effect met ACE-remmers, alfablokkers, angiotensine-II receptor antagonisten, calciumkanaalblokkers, adrenerge neuronblokkers, beta-blokkers, moxonidine, nitraten, hydralazine, minoxidil, natriumnitroprusside en diuretica.

Probenecide: 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.

Natriumoxybaat

Gelijktijdig gebruik met natriumoxybaat moet vermeden worden (versterkt effect van natriumoxybaat).

Theofylline/aminofylline

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

Andere geneesmiddelen die de sedatieve effecten van lorazepam versterken


- Cisapride, lofexidine, nabilon, disulfiram en de spierverslappers – baclofen en tizanidine
- Versterkte sedatieve effecten met alfablokkers of moxonidine
- Dopaminergica: mogelijk antagonisme van het effect van levodopa
- Antacida: gelijktijdig gebruik kan de absorptie van lorazepam vertragen
- Zidovudine: verhoogde zidovudine klaring door lorazepam
- Oestrogeen-bevattende anticonceptiva: mogelijke remming van het hepatische metabolisme van lorazepam.

Cafeïne

Gelijktijdig gebruik kan resulteren in verminderde sedatieve en anxiolytische effecten van lorazepam.

Grapefruitsap

De remming van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van lorazepam verhogen (mogelijk versterkte sedatie en amnesie). Deze interactie zou weinig significant kunnen zijn bij gezonde personen, maar het is niet duidelijk of andere factoren zoals leeftijd of levercirrose het risico op bijwerkingen verhoogd bij gelijktijdig gebruik.

Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2412a Pag. 8 van 14	

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn diverse gegevens uit cohort studies waaruit blijkt dat er geen malformaties optreden tijdens het gebruik van benzodiazepines gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. Maar er zijn ook sommige case-control epidemiologische studies die een verhoogde incidentie op een gespleten lip of gehemelte laten zien bij het gebruik van benzodiazepines. Volgens deze gegevens is het voorkomen van een gespleten lip of gehemelte bij pasgeborenen minder dan 2 op 1000 zwangerschappen wanneer benzodiazepines tijdens de zwangerschap zijn gebruikt, terwijl de verwachte incidentie bij 1 op de 1000 zwangerschappen in de algehele populatie is.

Verminderde foetale bewegingen en onregelmatigheden in de foetale hartslag zijn beschreven in gevallen waar hoge doseringen benzodiazepines werden gebruikt tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap. Behandeling met benzodiazepines in de late zwangerschap, zelfs bij lage doseringen, kan verantwoordelijk zijn voor tekenen van blootstelling van de pasgeborene zoals axiale hypotonie en problemen bij het zuigen wat leidt tot een slechte gewichtstoename. Deze tekenen zijn reversibel, maar kunnen tot 1-3 weken duren afhankelijk van de halfwaardetijd van de voorgeschreven benzodiazepine. In geval van hoge doseringen kunnen ademhalingsdepressie of apneu en hypothermie optreden in de pasgeborene.

Daarbij kan een neonataal ontwenningssyndroom optreden, zelfs in het geval van afwezigheid van tekenen van blootstelling. Dit wordt in het bijzonder gekarakteriseerd door hyperexcitabiliteit, rusteloosheid en tremoren bij de pasgeborene die na de geboorte optreden. De start hangt af van de eliminatie halfwaardetijd van het geneesmiddel en kan aanzienlijk zijn wanneer dit lang is.

Lorazepam wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap. 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.


Borstvoeding

Aangezien lorazepam wordt uitgescheiden in de moedermelk, mag het niet worden ingenomen tijdens de borstvoeding, tenzij het verwachte voordeel voor de vrouw opweegt tegen het mogelijke risico voor de zuigeling (zie rubriek 5.2). Sedatie en minder krachtig zuigen zijn opgetreden bij met moedermelk gevoede pasgeborenen van wie de moeder benzodiazepinen had gebruikt. Kinderen van moeders die borstvoeding geven, dienen te worden gecontroleerd op farmacologische effecten (bijv. sedatie, prikkelbaarheid).

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

Zelfs bij gebruik volgens de instructies kan lorazepam het vermogen om voertuigen te besturen en om machines te bedienen aanzienlijk verminderen. Dit geldt vooral in combinatie met alcohol.

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

Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		

Rev.nr. 2412a

Pag. 9 van 14

4.8 Bijwerkingen

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

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

Zeer vaak: $\geq 1/10$

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

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

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

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: leukopenie.

Niet bekend: trombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie.

Zenuwstelselaandoeningen

Benzodiazepines veroorzaken dosisafhankelijke CZS-depressie.

Zeer vaak: sedatie, vermoeidheid, suf voelen

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

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

Zelden: verminderde alertheid

Niet bekend: verlengde reactietijden, extrapiramidale symptomen, tremor, duizeligheid, visuele stoornissen (diplopie, wazig zien), dysartrie/slepende spraak, hoofdpijn, insulten/ convulsies, amnesie, disinhbitie, euforie, coma, zelfmoordgedachten/pogingen, beperkte aandacht/concentratie, evenwichtsstoornissen, vertigo, paradoxale reacties bijv. angst, agitatie, waanideeën, opwindbaarheid, agressief gedrag (vijandigheid, agressie, woede), slaapstoornissen/insomnia, seksuele opwindning, hallucinaties, psychosen.

Indien dergelijke reacties optreden, dient de behandeling met Lorazepam Auro te worden beëindigd.

Hartaandoeningen

Niet bekend: hypotensie, lichte daling in de bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: nausea

Zelden: speekselveranderingen

Niet bekend: constipatie


Lever- en galaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: huiduitslag

Niet bekend: allergische huidreacties, alopecia

Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2412a Pag. 10 van 14	

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: spierzwakte, suf voelen

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

Afhankelijkheid/misbruik

Zelfs na een behandelingsperiode van een paar dagen met dagelijkse inname van lorazepam kunnen onthoudingsverschijnselen (bijv. slaapstoornissen, meer dromen) na stopzetting van de behandeling optreden, vooral als dit plotseling gebeurt. Angst, toestanden van spanning, agitatie en innerlijke rusteloosheid kunnen in verhevigde vorm terugkeren (rebound fenomeen). Andere symptomen die zijn gemeld na stopzetting van het gebruik van benzodiazepinen zijn hoofdpijn, depressie, verwardheid, prikkelbaarheid, zweten, dysforie, duizeligheid, de-realisatie, gedragsstoornissen, overdreven waarneming van geluid, gevoelloosheid en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht en aanraking, perceptiestoornissen, onwillekeurige bewegingen, misselijkheid, braken, diarree, verlies van eetlust, hallucinatie/delirium, insulden/convulsies, tremoren, buikkrampen, myalgie, agitatie, hartkloppingen, tachycardie, paniekaanvallen, duizeligheid, overdreven reflexen, verlies van kortetermijngeheugen en hyperthermie.

Bij chronisch gebruik van lorazepam bij epilepsiepatiënten of bij gebruik van andere geneesmiddelen die de insulddrempel verlagen (bijv. antidepressiva), kan plotselinge stopzetting meer insulden veroorzaken. Het risico op onthoudingsverschijnselen stijgt naarmate de duur van het gebruik en de dosis toenemen. Deze verschijnselen kunnen gewoonlijk worden vermeden door de dosis geleidelijk te verlagen.

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

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

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

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


Symptomen van intoxicatie

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

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

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

Behandeling van intoxicaties

Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		

Rev.nr. 2412a Pag. 11 van 14

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Lorazepam is een benzodiazepine met korte tot gemiddelde werkingsduur.

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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


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

Distributie

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

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

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

Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2412a Pag. 12 van 14	

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

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

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

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

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

Verminderde nierfunctie

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


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

Verminderde leverfunctie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel. Er werden geen aanwijzingen voor teratogene effecten van lorazepam of verminderde vruchtbaarheid gezien in reproductiestudies in konijnen, ratten en muizen gezien.

Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2412a Pag. 13 van 14

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (Graad 101 en 102)
Lactosemonohydraat
Kaliumpolacriline
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Blisterverpakkingen: Bewaar de blisterverpakkingen in het doosje ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lorazepam Auro is verkrijgbaar in een doorzichtige PVC/PE/PVdC-Aluminium-folie blisterverpakking en witte ondoorzichtige HDPE containers met een witte ondoorzichtige polypropyleen dop. Elke HDPE-container bevat silica gel als droogmiddel.

Verpakkingsgroottes:

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

HDPE-containers: 500 en 1000 tabletten.


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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

Lorazepam Auro 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, tabletten	RVG 132237-9	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2412a Pag. 14 van 14

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

Lorazepam Auro 0,5 mg, tabletten: RVG 132237

Lorazepam Auro 1 mg, tabletten: RVG 132238

Lorazepam Auro 2,5 mg, tabletten: RVG 132239

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 december 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST