

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lorazepam TZF 0,5 mg:

Elke tablet bevat 0,5 mg lorazepam.
Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat 24 mg/tablet.

Lorazepam TZF 1 mg:

Elke tablet bevat 1 mg lorazepam.
Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat 48 mg/tablet.

Lorazepam TZF 2,5 mg:

Elke tablet bevat 2,5 mg lorazepam.
Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat 120 mg/tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Lorazepam TZF 0,5 mg:

Witte of bijna witte, ronde, platte tablet. De diameter is 4,5 mm.

Lorazepam TZF 1 mg:

Witte of bijna witte, ronde, platte tablet met een breukstreep aan de ene zijde en inscriptie “1” aan de andere zijde. De diameter is 6 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Lorazepam TZF 2,5 mg:

Witte of bijna witte, ronde, platte tablet met een breukstreep aan de ene zijde en inscriptie “2.5” aan de andere zijde. De diameter is 8 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Symptomatische kortdurende behandeling van angst, spanning en agitatie, evenals slaapstoornissen veroorzaakt door deze aandoeningen
- Premedicatie voorafgaand aan diagnostische interventies en voor chirurgie

Opmerking:

Medicinale behandeling is niet nodig bij alle aandoeningen waarbij sprake is van angst, spanning en agitatie of bij slaapstoornissen. Deze zijn vaak een uiting van een lichamelijke of geestelijke ziekte en kunnen behandeld worden met andere maatregelen of door behandeling van de primaire ziekte. Angst en spanning als gevolg van alledaagse stress moeten normaal gesproken niet worden behandeld met een kalmeringsmiddel. Het gebruik van

lorazepam als slaapmiddel lijkt alleen gerechtvaardigd als tegelijkertijd de effecten van een benzodiazepine overdag gewenst zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering en de duur van het gebruik dienen te worden aangepast aan de individuele reactie op de behandeling, de 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.

Behandeling van angst, spanning en agitatie, evenals slaapstoornissen veroorzaakt door deze aandoeningen

De dagelijkse dosis is gewoonlijk 0,5 tot 2,5 mg lorazepam, verdeeld over 2 tot 3 enkelvoudige doses of als eenmalige avonddosis. De dagelijkse dosis kan worden verhoogd naar maximaal 7,5 mg, met inachtneming van alle waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen, vooral in een ziekenhuisomgeving.

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

Premedicatie voorafgaand aan diagnostische interventies en voor chirurgie

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.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bij kinderen moet de dosis naar behoefte worden verlaagd; enkele doses mogen niet hoger zijn dan 0,5 tot 1 mg lorazepam en 0,05 mg/kg lichaamsgewicht.

Ouderen en verzwakte patiënten

De initiële totale dagelijkse dosis moet met ongeveer 50% worden verminderd bij ouderen en verzwakte patiënten. De dosis moet worden aangepast op basis van het vereiste effect en de individuele tolerantie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

De dosis moet zorgvuldig worden afgestemd op de individuele reactie op de behandeling bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Lorazepam is gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie.

Patiënten met milde tot matige insufficiëntie vereisen mogelijk lagere doses.

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

Opmerking

Farmaceutische vormen die de werkzame stof lorazepam bevatten, zijn verkrijgbaar in verschillende sterktes voor de verschillende doseringen.

Wijze van toediening

De tabletten moeten worden ingenomen met wat vloeistof, waarbij geen rekening hoeft te worden gehouden met maaltijden.

Bij gebruik als slaappil moet dit geneesmiddel niet worden ingenomen op een volle maag, aangezien anders een vertraagde aanvang van de werking is te verwachten, onafhankelijk van de duur van de slaap, evenals uitgesproken latere effecten de volgende ochtend.

Tabletten met 1 mg of 2,5 mg Lorazepam TZF kunnen in gelijke doses worden verdeeld.

Lorazepam moet worden beperkt tot enkelvoudige toediening of slecht enkele dagen worden gebruikt in

gevallen van acute ziekte. De duur van het gebruik bij chronische ziekten is gebaseerd op het verloop van de ziekte. De arts moet de dosis na 2 weken dagelijkse toediening geleidelijk verlagen om vast te stellen of behandeling met lorazepam nog steeds is geïndiceerd. Er moet worden opgemerkt dat slaapstoornissen, angst en spanning, inwendige onrust en agitatie tijdelijk weer meer op de voorgrond kunnen treden na langduriger gebruik (meer dan 1 week) als het gebruik van het geneesmiddel abrupt wordt gestaakt. De behandeling mag daarom niet abrupt worden gestaakt, maar door het geleidelijk verlagen van de dosis.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere benzodiazepinen of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een medische voorgeschiedenis van afhankelijkheid.
- Myasthenia gravis.
- Spinale en cerebellaire ataxie.
- Acute intoxicatie door alcohol of onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel (bijv. slaappillen of pijnstillers, neuroleptica, antidepressiva en lithium).
- Ademhalingsfunctiestoornissen (bijv. slaapapneusyndroom, chronisch obstructieve longziekte).
- Ernstige leverinsufficiëntie.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar mogen niet worden behandeld met lorazepam, met uitzondering van een dringende indicatie voor sedatie voorafgaand aan diagnostische interventies en voor chirurgie. Lorazepam wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico door gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van lorazepam en opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's, moet gelijktijdig gebruik van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals lorazepam met opioïden worden beperkt tot patiënten bij wie alternatieve behandelingen niet mogelijk zijn. Als wordt besloten om lorazepam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagst effectieve dosis worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn. (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit verband wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

De mogelijkheid van het optreden of versterken van depressieve symptomen moet worden verwacht bij depressieve patiënten. Behandeling met benzodiazepinen kan bij dergelijke patiënten leiden tot suïcidale neigingen en mag niet worden uitgevoerd zonder adequate antidepressieve therapie.

Bij aanvang van de behandeling moet de behandelend arts de individuele reactie van de patiënt op het geneesmiddel controleren om te zorgen dat mogelijke relatieve overdoses zo snel mogelijk worden herkend. Dit geldt in het bijzonder voor kinderen, oudere patiënten en verzwakte patiënten. Deze patiënten kunnen gevoeliger reageren op de effecten van lorazepam en moeten daarom tijdens de behandeling frequenter worden gecontroleerd.

Hoewel de biologische beschikbaarheid en de metabolisatie van lorazepam niet wordt beïnvloed door nierfunctiestoornissen en alleen significant wordt veranderd door ernstige leverfunctiestoornissen, is voorzichtigheid geboden vanwege de algemeen waargenomen hogere gevoeligheid voor dit geneesmiddel; hetzelfde geldt voor oudere patiënten, bij wie het risico op vallen verhoogd is.

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 worden gezorgd dat er voldoende lang kan worden geslapen (ongeveer 7 tot 8 uur). Bovendien dienen

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

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

Zoals bij alle benzodiazepinen kan het gebruik van lorazepam een verergering van hepatische encefalopathie veroorzaken. Lorazepam dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hepatische encefalopathie.

Oudere patiënten

Lorazepam dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten vanwege het risico op sedatie en/of spierzwakte, met als mogelijk gevolg een verhoogd risico op vallen met ernstige gevolgen bij deze patiëntgroep. Bij oudere patiënten moet de dosis worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Waarschuwingen

Gebruik van benzodiazepinen, waaronder lorazepam, kan leiden tot respiratoire depressie die een fataal verloop kan hebben.

Lorazepam wordt geassocieerd met een hoog potentieel voor afhankelijkheid. Er bestaat een risico op de ontwikkeling van psychologische en fysieke afhankelijkheid, zelfs na dagelijks gebruik gedurende slechts enkele weken. Dit geldt niet alleen voor misbruik met bijzonder hoge doses, maar ook voor het therapeutische doseringsbereik. Het risico op afhankelijkheid is verder verhoogd bij patiënten met een geschiedenis van alcoholisme of misbruik van voorgeschreven medicijnen, of bij patiënten met ernstige persoonlijkheidsstoornissen. Benzodiazepinen mogen altijd alleen voor korte periodes worden voorgeschreven (bijv. 2 tot 4 weken). 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).

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

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

Angst of slapeloosheid kunnen symptomen zijn van een groot aantal andere ziekten. Er moet rekening mee worden gehouden dat deze symptomen verband kunnen houden met een onderliggende somatische of psychische aandoening waarvoor een meer specifieke behandeling bestaat. Angst en spanning als gevolg van gewone dagelijkse stress moeten normaal gesproken niet worden behandeld met lorazepam.

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat.

Lorazepam TZF 0,5 mg bevat 24 mg lactosemonohydraat per tablet.

Lorazepam TZF 1 mg bevat 48 mg lactosemonohydraat per tablet.

Lorazepam TZF 2,5 mg bevat 120 mg lactosemonohydraat per tablet.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit medicijn niet nemen.

Dit geneesmiddel bevat natrium.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, en is daardoor in wezen ‘natriumvrij’.

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, anestetica, bètablokkers, opioïde analgetica, sedatieve antihistaminica, anti-epileptica) evenals alcohol, kan er een wederzijdse versterking van de effecten die het zenuwstelsel onderdrukken ontstaan.

Opioïden

Het gelijktijdig gebruik van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals lorazepam en opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden vanwege het additieve onderdrukkende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosis en duur van het gelijktijdig gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

De effecten van spierverslappers en pijnstillers kunnen worden versterkt.

Uitgesproken sedatie, overmatige speekselvorming en bewegingsstoornissen kunnen optreden bij gelijktijdig gebruik van lorazepam en clozapine.

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.

Gelijktijdige toediening van lorazepam en probenecide kan resulteren in een snellere aanvang van de werking of een verlengd effect van lorazepam, als gevolg van een verlenging van de halfwaardetijd en een vermindering van de totale klaring. Indien probenecide gelijktijdig wordt gebruikt, dient de dosis lorazepam met ongeveer 50% te worden verlaagd.

Toediening van theofylline of aminofylline kan de sederende werking van benzodiazepinen, waaronder lorazepam, verminderen.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lorazepam mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van lorazepam bij zwangere vrouwen en daarom moet het bij deze indicatie worden vermeden.

De behandelend arts moet patiënten in de vruchtbare leeftijd verzoeken hem/haar onmiddellijk te informeren als zij zwanger worden tijdens de behandeling met lorazepam, en de arts moet dan een beslissing nemen over het naar behoefte staken van de behandeling.

In gepubliceerde onderzoeken werd de aanname gedaan dat het gebruik van benzodiazepinen verband houdt met een verhoogd risico op misvormingen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Er zijn gevallen bekend van misvormingen en mentale retardatie bij kinderen die prenataal zijn blootgesteld na overdosering en intoxicatie.

Er zijn meldingen van postnatale ontwenningsverschijnselen bij pasgeborenen van moeders die gedurende enkele weken of langer tijdens de zwangerschap benzodiazepinen hadden gebruikt. Van pasgeborenen van moeders die benzodiazepinen gebruikten tegen het einde van de zwangerschap of tijdens de bevalling, zijn symptomen gemeld zoals hypoactiviteit, hypotonie, hypothermie, hypotensie, respiratoire depressie, apneu, voedingsproblemen en een verminderde metabolische reactie op koudestress (floppy infant syndrome). Zie rubrieken 5.2 en 5.3.

Borstvoeding

Aangezien lorazepam wordt uitgescheiden in de moedermelk, mag het niet worden ingenomen tijdens de

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

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

Lorazepam kan een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken, zelfs als het correct wordt gebruikt. 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 tot is gezien dat het reactievermogen van de patiënt niet is verminderd door lorazepam. De behandelend arts zal de beslissing op individuele basis nemen, rekening houdend met de individuele reactie en relevante dosering.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen moeten vooral in het begin van de behandeling worden verwacht, bij een te hoge dosering en in patiëntgroepen die worden vermeld in rubrieken 4.3 en 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	($\geq 1/1000, < 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000, < 1/1000$)
Zeer zelden	(< 1/10.000)
Frequentie niet bekend	(frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Ze zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>					
					Trombopenie, agranulocytose, pancytopenie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>					
Sedatie, vermoeidheid, sufheid	Ataxie, verwardheid, depressie, ontmaskering van depressie, duizeligheid	Veranderingen in libido, impotentie, minder intens orgasme			Verlengde reactietijd, extrapiramidale symptomen, tremor, duizeligheid, visuele stoornissen (diplopie, wazig zien), dysartrie/slepende spraak, hoofdpijn, insulten/ convulsies, amnesie, ontremming, euforie, coma, suïcidale gedachten/pogingen tot zelfdoding, verminderde alertheid/concentratie, evenwichtsstoornissen, paradoxale reacties zoals angst, agitatie, waanideeën, rusteloosheid, agressief gedrag (vijandigheid, agressie, woede), slaapstoornissen/slapeloosheid, seksuele opwindings, hallucinaties. Indien dergelijke reacties optreden,

					dient de behandeling met lorazepam te worden gestaakt.
<i>Hartaandoeningen</i>					
					Hypotensie, lichte daling van de bloeddruk
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>					
					Respiratoire depressie (mate dosisafhankelijk), apneu, verergering van slaapapneu, verergering van obstructieve longziekte
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>					
		Misselijkheid			Constipatie, verhoging van de bilirubinespiegel, geelzucht, verhoging van de levertransaminasenspiegel, verhoging van de alkalischefosfatasespiegel
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>					
					Allergische huidreacties, alopecie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>					
	Spierzwakte, lusteloosheid				Overgevoeligheidsreacties, anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem, syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), hyponatriëmie, hypothermie

Benzodiazepinen hebben een dosisafhankelijk onderdrukkend effect van het centraalzenuwstelsel.

Afhankelijkheid/misbruik

Er kunnen ontwenningssverschijnselen (bijv. slaapstoornissen, meer dromen) optreden na het staken van de behandeling, vooral als dit plotseling gebeurt, zelfs na een behandelingsduur van slechts enkele dagen met dagelijkse inname van lorazepam. Angst, spanning, maar ook agitatie en innerlijke onrust kunnen weer meer op de voorgrond treden (reboundverschijnselen). Andere symptomen die zijn gemeld na het staken van benzodiazepinen zijn onder andere: hoofdpijn, depressie, verwardheid, prikkelbaarheid, zweten, dysforie, duizeligheid, derealisatie, gedragsstoornissen, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact, sensorische stoornissen, onwillekeurige bewegingen, misselijkheid, braken, diarree, verlies van eetlust, hallucinaties/delirium, insulten/convulsies, tremor, buikkrampen, myalgie, agitatie, hartkloppingen, tachycardie, paniekaanvallen, vertigo, hyperreflexie, geheugenverlies op korte termijn en hyperthermie. Het abrupt staken van chronisch gebruik van lorazepam bij epileptici of bij gebruik van andere geneesmiddelen die de drempel voor insulten verlagen (bijv. antidepressiva) kan leiden tot een toename van het aantal insulten. Het risico op ontwenningssverschijnselen neemt toe met de duur van het gebruik en de dosis. Deze verschijnselen kunnen meestal worden vermeden door een geleidelijke verlaging van de dosis.

Er zijn aanwijzingen voor de ontwikkeling van tolerantie voor de sedatieve effecten van benzodiazepinen. Lorazepam kan worden misbruikt. Met name patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van voorgeschreven medicijnen of alcoholisme lopen 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 centraal zenuwstelsel, variërend in ernst van sufheid tot coma.

Symptomen van lichte overdosering kunnen sufheid, 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 intoxicatie

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anxiolytica, benzodiazepinederivaten

ATC-code: N05BA06

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

De waarden voor de gemiddelde C_{max} gemeten na 1 tot 2,5 uur liggen tussen 16,9 en 27,6 ng/ml en 51,3 en 58 ng/ml voor een inname van respectievelijk 2 en 4 mg lorazepam.

Bij orale toediening van 2 mg lorazepam 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. De waarden voor binding aan plasma-eiwitten voor lorazepam, dat hoofdzakelijk wordt gebonden aan albumine, variëren van 80,4 tot 93,2%, enigszins hoger dan de 65 tot 70% die werden gevonden voor de belangrijkste metaboliet, lorazepam glucuronide.

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

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

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

Biotransformatie

De belangrijkste metaboliet van lorazepam, die praktisch volledig wordt gebiotransformeerd, is glucuronide, dat op basis van dierproeven nauwelijks effect heeft.

Na intramusculaire 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 onderzoeken 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 gemiddelde 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-outfase (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-uursurine 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-uursurine 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 significant 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

Acute toxiciteit

De onderzoeken naar acute toxiciteit bij dieren toonden geen bijzondere gevoeligheid aan voor perorale toepassing (zie rubriek 4.9 voor mensen).

Subchronische en chronische toxiciteit

In onderzoeken naar chronische toxiciteit werd de perorale toepassing van lorazepam onderzocht bij ratten (80 weken) en honden (12 maanden). Histopathologische, oftalmologische en hematologische onderzoeken, evenals orgaanfunctiemonsters, lieten vrijwel geen of slechts enigszins significante biologische veranderingen zien bij hoge doseringen.

Mutageen en carcinogeen potentieel

Lorazepam is onderworpen aan een beperkte mutageniciteitstest. De tests die tot nu toe zijn uitgevoerd, waren negatief. Onderzoek bij ratten en muizen heeft geen aanwijzingen gevonden voor carcinogeen potentieel na orale toediening van lorazepam.

Reproductietoxiciteit

De effecten van lorazepam op de embryonale en foetale ontwikkeling en op de voortplanting zijn onderzocht bij konijnen, ratten en muizen. In het kader van deze tests zijn geen aanwijzingen gevonden voor teratogene effecten of aantasting van de voortplanting.

De experimentele onderzoeken leverden aanwijzingen op voor gedragsstoornissen bij de nakomelingen van moeders die langdurig aan benzodiazepinen waren blootgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lorazepam TZF 0,5 mg:

Microkristallijne cellulose type 102
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat
Lactosemonohydraat

Lorazepam TZF 1 mg:

Microkristallijne cellulose type 102
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat
Lactosemonohydraat

Lorazepam TZF 2,5 mg:

Microkristallijne cellulose type 102
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat
Lactosemonohydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dit medicijn is verpakt in OPA/Al/PVC/PE met droogmiddel // Blisterverpakkingen van PE/Al. Blisterverpakkingen worden samen met een bijsluiters voor de patiënt in kartonnen dozen met gedrukte etikettekst geplaatst.

De verpakking bevat 14, 20, 28, 30, 50, 60 of 90 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 te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa
Polen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lorazepam TZF 0,5 mg, tabletten:	RVG 134288
Lorazepam TZF 1 mg, tabletten:	RVG 134289
Lorazepam TZF 2,5 mg, tabletten:	RVG 134290

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 maart 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1 t/m 4.3: 18 juli 2025