

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Odflix 1 mg orodispergeerbare films
Odflix 2,5 mg orodispergeerbare films

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Odflix 1 mg orodispergeerbare film bevat 1 mg lorazepam
Odflix 2,5 mg orodispergeerbare film bevat 2,5 mg lorazepam

Hulpstoffen met bekend effect: natrium, sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare film

Odflix 1 mg:

Rechthoekige, dunne, flexibele, lichtblauwe, homogene film (20 mm x 15 mm).

Odflix 2,5 mg:

Rechthoekige, dunne, flexibele, lichtblauwe, homogene film (30 mm x 25 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Kortdurende symptomatische behandeling van angst, spanning, agitatie en resulterende slaapstoornissen.
Benzodiazepinen zijn alleen geïndiceerd als de aandoening ernstig of invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van de stoornis extreem lijdt.
- Sedatie voorafgaand aan diagnostische procedures en voorafgaand en na chirurgische ingrepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering en de duur van de behandeling moeten individueel worden aangepast, afhankelijk van de symptomen en de onderliggende aandoening. Het risico op afhankelijkheid kan toenemen met de dosering en duur van de behandeling. Daarom dient de laagste effectieve dosis te worden voorgeschreven gedurende een zo kort mogelijke tijd en de noodzaak om de behandeling voort te zetten dient regelmatig geëvalueerd te worden (zie rubriek 4.4).

Plotselinge stopzetting van lorazepam of snelle dosisverlaging van dit geneesmiddel na langdurig gebruik kan levensbedreigende ontwenings- en/of reboundverschijnselen veroorzaken. Daarom moet geleidelijk met het geneesmiddel worden gestopt of moet de dosering worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling

De dosering en de duur van de behandeling dienen individueel te worden aangepast. Over het algemeen dient de laagste effectieve dosis te worden voorgeschreven gedurende een zo kort

mogelijke tijd. Het risico op ontwenings- en reboundverschijnselen is groter na plotselinge stopzetting. Daarom dient het geneesmiddel bij alle patiënten geleidelijk te worden afgebouwd (zie rubriek 4.4).

De duur van de behandeling mag niet langer zijn dan 4 weken, met inbegrip van het afbouwproces. Verlenging van de behandelingsperiode mag niet plaatsvinden zonder herevaluatie van de noodzaak van een voortgezette behandeling.

Verhogingen van de dosering van lorazepam dienen geleidelijk te gebeuren om bijwerkingen te helpen vermijden. De avonddosis dient te worden verhoogd vóór de dagdoses.

Dosering

In principe moet de dosering zo laag mogelijk worden gehouden.

Behandeling van angst, spanning en agitatie 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.

Sedatie voorafgaand aan diagnostische procedures en voorafgaand en na chirurgische ingrepen:

1 tot 2,5 mg lorazepam op de avond voorafgaand aan en/of 2 tot 4 mg ongeveer één tot twee uur voorafgaand aan de ingreep. Na een operatie, 1 tot 2,5 mg met passende tussenpozen.

Speciale patiëntengroep

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar dienen niet te worden behandeld met lorazepam, behalve na een strikte indicatie voor sedatie voorafgaand aan diagnostische procedures en chirurgische ingrepen.

Premedicatie:

Leeftijd jonger dan 6 jaar:

Kinderen jonger dan 6 jaar mogen niet worden behandeld met lorazepam.

Leeftijd 6-12 jaar:

Premedicatie voorafgaand aan diagnostische procedures of chirurgische ingrepen: 0,5 mg - 1 mg of 0,05 mg/kg lichaamsgewicht mag niet overschreden worden. De dosis dient één tot twee uur voorafgaand aan de operatie of procedure te worden ingenomen.

Leeftijd 13-18 jaar:

Premedicatie voorafgaand aan diagnostische procedures of chirurgische ingrepen: 1-4 mg één tot twee uur voorafgaand aan de operatie of procedure.

Oudere en verzwakte patiënten

De totale dagelijkse aanvangsdosis voor oudere of verzwakte patiënten dient te worden verlaagd met ongeveer 50%. De dosis moet worden aangepast aan het vereiste effect en de individuele verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4).

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

Lagere doses kunnen voldoende zijn voor patiënten met een verminderde nierfunctie of lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). Gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Odflix orodispergeerbare films zijn voor oraal gebruik.

De orodispergeerbare film dient op de tong te worden gelegd, waar hij oplost en vervolgens kan worden doorgeslikt. De film mag niet worden gekauwd of gebroken en moet onmiddellijk na verwijdering uit het sachet worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere benzodiazepinen of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Myasthenia gravis.
- Slaapapneusyndroom.
- Ernstige respiratoire aandoeningen (bijv. chronische obstructieve longziekte).
- Acute vergiftigingen met alcohol of geneesmiddelen met een onderdrukkende werking op het centraal zenuwstelsel (bijv. slaappillen of pijnstillers, neuroleptica, antidepressiva en lithium).
- Voorgeschiedenis van afhankelijkheid (bijv. van alcohol of geneesmiddelen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van lorazepam en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's is gelijktijdig voorschrijven van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen samen met opioïden alleen geschikt bij patiënten voor wie er geen alternatieve behandelingsopties zijn. Indien gelijktijdig voorschrijven van lorazepam met opioïden toch noodzakelijk wordt geacht, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2).

Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers (waar van toepassing) te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Hoewel lorazepam behoort tot de benzodiazepinen met een middellange halfwaardetijd, kunnen er effecten van een kater optreden als het wordt gebruikt als slaapmiddel, 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), om de werking van het geneesmiddel te laten afnemen.

Amnesie

Er is melding gemaakt van voorbijgaande anterograde amnesie of geheugenvermindering bij het gebruik van benzodiazepinen.

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

Psychiatrische en paradoxale reacties

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

Spierzwakte

Lorazepam kan spierzwakte veroorzaken. Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met reeds bestaande spierzwakte of spinale of cerebellaire ataxie en kan er een dosisverlaging noodzakelijk zijn.

Specifieke patiëntengroepen:

Lorazepam is niet bedoeld voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen of depressieve stoornissen en mag niet als enige behandeling worden gebruikt bij patiënten met

een depressie. Het gebruik van benzodiazepinen kan een ontremmend effect hebben en kan bij depressieve patiënten suïcidale neigingen veroorzaken. Daarom mogen aan deze patiënten geen grote hoeveelheden lorazepam worden voorgeschreven. Benzodiazepinen mogen bij deze patiënten niet worden gebruikt zonder adequate behandeling met antidepressiva. Een reeds bestaande depressie kan tijdens het gebruik van benzodiazepinen tot uiting komen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met acuut nauwehoekglaucoom.

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

Patiënten met een verminderde nierfunctie of milde tot matige leverinsufficiëntie moeten regelmatig worden gecontroleerd en de dosering moet zorgvuldig worden aangepast aan de respons van de patiënt. Bij deze patiënten kunnen lagere doses volstaan. Dezelfde voorzorgsmaatregelen gelden voor oudere of verzwakte patiënten en patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie.

Hoewel hypotensie slechts zelden is opgetreden, is voorzichtigheid geboden bij de toediening van benzodiazepinen aan patiënten bij wie een bloeddrukdaling kan leiden tot cardiovasculaire of cerebrovasculaire complicaties; dit is met name belangrijk bij oudere patiënten.

Net als alle CZS-onderdrukkende geneesmiddelen kunnen benzodiazepinen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie het ontstaan van encefalopathie bevorderen. Daarom is het gebruik ervan bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

Sommige patiënten die benzodiazepinen gebruikten, ontwikkelden bloeddyscrasie en anderen hadden verhoogde leverenzymwaarden. Aanbevolen wordt om periodiek hematologische en leverfunctieonderzoeken uit te voeren wanneer herhaalde behandelingen klinisch noodzakelijk worden geacht.

Hoewel hypotensie slechts zelden is opgetreden, is voorzichtigheid geboden bij de toediening van benzodiazepinen aan patiënten bij wie een bloeddrukdaling kan leiden tot cardiovasculaire of cerebrovasculaire complicaties; dit is met name belangrijk bij oudere patiënten.

Oudere patiënten

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van lorazepam bij ouderen vanwege het risico op sedatie en/of spierzwakte 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).

Waarschuwingen

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

Patiënten dienen het advies te krijgen dat, vanwege hun verminderde tolerantie voor alcohol en andere CZS-onderdrukkende geneesmiddelen in de aanwezigheid van lorazepam, CZS-onderdrukkende geneesmiddelen dienen te worden vermeden of in een verlaagde dosis te worden gebruikt en dat alcohol dient te worden vermeden.

Angst en slapeloosheid kunnen symptomen zijn van verschillende andere aandoeningen. Er moet rekening mee worden gehouden dat de klacht mogelijk verband houdt met een onderliggende fysieke of psychiatrische stoornis waarvoor een meer specifieke behandeling bestaat.

Verdraagbaarheid

Enige vermindering van de slaapinducerende werking van benzodiazepinen kan zich ontwikkelen na herhaald gebruik gedurende een paar weken.

Afhankelijkheid

Bij het gebruik van lorazepam bestaat een kans op primaire afhankelijkheid. Zelfs als het slechts gedurende een paar weken dagelijks wordt ingenomen, is er een risico op het ontstaan van psychische en fysieke afhankelijkheid. Dit geldt niet alleen bij verkeerd gebruik van bijzonder hoge doses, maar ook binnen het therapeutische dosisbereik. Het risico stijgt naarmate de duur van het gebruik en de toegediende dosis toenemen. Het risico is hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of middelenmisbruik en bij patiënten met significante persoonlijkheidsstoornissen. Benzodiazepinen mogen in beginsel slechts gedurende korte perioden (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).

Ontwenningsverschijnselen

Het risico op ontwenningverschijnselen stijgt naarmate de duur van het gebruik en de dosis toenemen. Deze verschijnselen kunnen gewoonlijk worden vermeden door de dosis geleidelijk te verlagen.

Zelfs na een behandelingsperiode van slechts een paar dagen met dagelijkse inname van lorazepam, kunnen ontwenningverschijnselen (bijv. slaapstoornissen, meer dromen) na stopzetting van de behandeling optreden, vooral als dit plotseling gebeurt.

Plotselinge stopzetting of snelle dosisverlaging van lorazepam na voortgezet gebruik kan het optreden van ontwenningverschijnselen bevorderen, wat levensbedreigend kan zijn. Deze kunnen variëren van lichte dysforie en slapeloosheid tot een ernstig syndroom met onder andere buik- en spierkrampen, braken, zweten, tremors en insulteren. Ernstigere acute ontwenningverschijnselen, waaronder levensbedreigende reacties, waren delirium tremens, depressie, hallucinaties, manie, psychose, insulteren en suïcidaliteit.

Convulsies/insulteren kunnen vaker optreden bij patiënten die al eerder aanvallen hebben gehad of bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de insulterdrempel verlagen, zoals antidepressiva.

De volgende symptomen zijn ook gemeld: hoofdpijn, angst, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid, reboundverschijnselen, dysforie, duizeligheid, derealisatie, gedragsstoornissen, hyperacusis, tinnitus, gevoelloosheid en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, sensorische stoornissen, onwillekeurige bewegingen, misselijkheid, gebrek aan eetlust, diarree, paniekaanvallen, buikkrampen, myalgie/spierpijn, agitatie, hartkloppingen, tachycardie, hyperreflexie, verlies van kortetermijngeheugen, en hyperthermie.

Angst, spanning, evenals excitatie en rusteloosheid kunnen vaker terugkomen (reboundeffecten).

Duur van de behandeling

De behandeling moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2.) en mag niet langer duren dan 4 weken, inclusief het afbouwproces.

Het kan nuttig zijn om de patiënt bij aanvang van de behandeling te informeren dat deze van beperkte duur zal zijn en precies uit te leggen hoe de dosis geleidelijk wordt verlaagd wanneer de behandeling wordt stopgezet.

De patiënt moet ook worden gewezen op de mogelijkheid van "rebound"-verschijnselen om angst te minimaliseren als die zich voordoen.

Er zijn aanwijzingen dat, in het geval van benzodiazepinen met een korte werkingsduur, ontwenningverschijnselen zich binnen het doseringsinterval kunnen manifesteren, met name wanneer de dosering hoog is.

Wanneer benzodiazepinen met een lange werkingsduur worden gebruikt, is het belangrijk om te waarschuwen tegen het overschakelen op een benzodiazepine met een korte werkingsduur, aangezien ontwenningverschijnselen kunnen optreden.

Middelenmisbruik

Er is vastgesteld dat lorazepam misbruikpotentieel heeft. Patiënten met een voorgeschiedenis van middelen- en/of alcoholmisbruik lopen het meeste risico.

Middelenmisbruik is een bekend risico in verband met benzodiazepinen, en patiënten dienen dienovereenkomstig te worden gemonitord als ze lorazepam krijgen.

Benzodiazepinen kunnen leiden tot oneigenlijk gebruik.

Er is melding gedaan van aan overdosis gerelateerde sterfgevallen bij misbruik van benzodiazepinen in combinatie met andere CZS-onderdrukkende geneesmiddelen zoals opioïden, andere benzodiazepinen, alcohol en/of illegale middelen. Bij het voorschrijven of verstrekken van lorazepam dient met deze risico's rekening te worden gehouden. Om deze risico's zoveel mogelijk te verlagen, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en dienen patiënten te worden geadviseerd over het juist bewaren en afvoeren van ongebruikt geneesmiddel om oneigenlijk gebruik te voorkomen (bijv. door vrienden en familieleden).

Anafylactische/anafylactoïde reacties

Bij behandeling met benzodiazepinen zijn ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties gemeld. Na inname van de eerste dosis of verdere doses benzodiazepinen zijn gevallen van angio-oedeem 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.

Andere patiënten moesten een medische spoedbehandeling ondergaan. Als er angio-oedeem van de tong, glottis of larynx ontstaat, kan er obstructie van de luchtwegen optreden, die 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.

Hulpstof met bekend effect

Odflix 1 mg orodispergeerbare films

Dit geneesmiddel bevat:

- 10 mg sorbitol in elke orodispergeerbare film;
- minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per orodispergeerbare film, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Odflix 2,5 mg orodispergeerbare films

Dit geneesmiddel bevat:

- 25 mg sorbitol in elke orodispergeerbare film;
- minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per orodispergeerbare film, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige inname met alcohol moet worden vermeden.

De sederende effecten kunnen worden versterkt wanneer het middel wordt gebruikt in combinatie met alcohol. Dit heeft invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Benzodiazepinen, met inbegrip van lorazepam, veroorzaken bijkomende onderdrukkende effecten op het centraal zenuwstelsel als ze gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, zoals barbituraten, antipsychotica, sedativa/hypnotica, anxiolytica, antidepressiva, narcotische analgetica, sederende antihistaminica, anticonvulsiva en anesthetica.

Opioïden

Het gelijktijdig gebruik van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden, vanwege een additief CZS-onderdrukkend effect.

De dosering en duur bij gelijktijdig gebruik dienen beperkt te worden (zie rubriek 4.4).

Bij gebruik van benzodiazepine kan echter ook een door narcotische analgetica geïnduceerde versterkte euforie optreden die kan leiden tot een verhoogde psychische afhankelijkheid.

Er zijn meldingen geweest van ernstige bewustzijnsverlaging, significante vermindering van de ademhalingsfrequentie en, bij één patiënt, hypotensie, wanneer lorazepam en loxapine gelijktijdig werden gegeven.

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

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 leiden tot een snellere intrede van de werking of een langer effect van lorazepam als gevolg van een toename van de halfwaardetijd en een vermindering van de totale klaring. Bij gelijktijdig gebruik met probenecide dient de dosis lorazepam met ongeveer 50% te worden verlaagd.

Het gebruik van theofylline of aminofylline kan de sedatieve effecten van benzodiazepinen, waaronder lorazepam, verminderen.

Spierverslappers

Bij inname met spierverslappers kan de algehele spierverslappende werking toenemen; daarom is voorzichtigheid geboden, vooral bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

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 geadviseerd bijzonder voorzichtig te zijn, vooral in het begin van de behandeling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lorazepam mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Omdat er onvoldoende ervaring met lorazepam in de verloskunde is, dient het gebruik ervan bij deze indicatie te worden vermeden.

De behandelend arts moet patiënten die zwanger kunnen worden verzoeken om een eventuele zwangerschap die tijdens de behandeling met lorazepam optreedt onmiddellijk te melden en beslissen of de behandeling wordt stopgezet als dit het geval is.

In gepubliceerde studies wordt gesuggereerd dat het gebruik van benzodiazepinen in het eerste trimester van de zwangerschap gepaard gaat met een verhoogd risico op misvormingen. Er bestaan casusrapporten over misvormingen en mentale retardatie bij prenataal blootgestelde kinderen na een overdosis of vergiftiging.

Dit zijn rapporten over postnatale ontwenningsverschijnselen bij pasgeborenen wanneer benzodiazepinen tijdens de zwangerschap gedurende enkele weken of langer werden ingenomen. Bij pasgeborenen van wie de moeder benzodiazepinen had ingenomen tegen het einde van de zwangerschap of tijdens de geboorte, zijn symptomen zoals hypoactiviteit, hypotonie, hypothermie, hypotensie, ademhalingsdepressie, apneu, een zwakke zuigreflex en een verergerde metabole reactie op koude stress gemeld (zogenoemd 'floppy infant'-syndroom). Zie rubrieken 5.2 en 5.3.

Borstvoeding

Aangezien lorazepam wordt uitgescheiden in de moedermelk, mag het niet worden ingenomen tijdens borstvoeding, tenzij het verwachte voordeel voor de vrouw opweegt tegen het mogelijke risico voor de zuigeling (zie rubriek 5.2). Sedatie en een zwakke zuigreflex zijn opgetreden bij met moedermelk gevoede pasgeborenen van wie de moeder benzodiazepinen had gebruikt.

Kinderen van moeders die borstvoeding geven, dienen te worden gemonitord op farmacologische effecten (bijv. sedatie, prikkelbaarheid).

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen.

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

Zelfs bij gebruik volgens de instructies kan lorazepam het vermogen om actief deel te nemen aan het wegverkeer en om machines te bedienen aanzienlijk verminderen. Dit geldt vooral bij gebruik in combinatie met alcohol.

Daarom dienen het besturen van voertuigen en het bedienen van machines of andere risicovolle activiteiten te worden vermeden, zolang het reactievermogen van de patiënt 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.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn vooral in het begin van de behandeling te verwachten bij een te hoge dosering en in patiëntengroepen 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.

Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>					
					Trombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie
<i>Oogaandoeningen</i>					
					Visuele stoornissen (waaronder diplopie, wazig zicht)
<i>Endocriene aandoeningen</i>					
					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<i>Maagdarmselselaandoeningen</i>					
		Misselijkheid			Constipatie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>					
Vermoeidheid					Ontweningsverschijnselen, hypothermie
<i>Lever- en galaandoeningen</i>					
					Geelzucht
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>					
					Overgevoeligheidsreactie, anafylaxie/anafylactoïde reactie
<i>Onderzoeken</i>					
					Verhoogde alkalische fosfatase, verhoogd bilirubine, verhoogde transaminasen
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>					
					Hyponatriëmie
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>					
	Spierzwakte				
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>					

Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Slaperigheid, sedatie	Ataxie, duizeligheid				Amnesie, balansstoornissen, coma, dysarthrie/onduidelijk spreken, extrapiramidale symptomen, hoofdpijn, verminderd reactievermogen, insulten/convulsies, tremor.
<i>Psychische stoornissen</i>					
	Apathie, verwarring, depressie, manifestering van een depressie	Veranderingen in libido, verminderd orgasme			Agressief gedrag (vijandigheid, agressie, woede), ontremming, opwinding, euforie, hallucinaties, verminderde aandacht/concentratie, paradoxale reacties zoals angst, slaapstoornissen/slapeloosheid, seksuele opwinding, agitatie, suïcidale gedachten/pogingen, middelenmisbruik, middelenafhankelijkheid. De behandeling met Odflix moet worden stopgezet als dit soort reacties optreedt.
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>					
		Impotentie			
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>					
					Apneu, ademhalingsdepressie (in dosisafhankelijke mate), verergering van slaapapneu, verergering van obstructieve longziekte
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>					
					Allergische huidreactie, alopecia, angio-oedeem
<i>Bloedvataandoeningen</i>					
					Hypotensie, lichte bloeddrukdaling

Benzodiazepinen veroorzaken dosisafhankelijke onderdrukking van het centraal zenuwstelsel.

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. Via het systeem voor spontane meldingen zijn gevallen gemeld van overdosering met lorazepam, 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 duizeligheid tot comateuze toestand. Symptomen van lichte overdosering kunnen duizeligheid, verwardheid, slaperigheid, lethargie, ataxie, dysarthrie, paradoxale reacties, hypotonie 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

De gebruikelijke ondersteunende en symptomatische maatregelen worden aanbevolen; De vitale functies dienen te worden gemonitord. Als er een risico op aspiratie bestaat, wordt opgewekt braken niet aanbevolen. Een maagspoeling, mits vroegtijdig uitgevoerd, kan aangewezen zijn bij patiënten met symptomen van intoxicatie. Opname in het lichaam kan worden beperkt door toediening van geactiveerde kool. Kunstmatige beademing kan worden toegepast in het geval van respiratoire insufficiëntie. Hypotensie kan worden behandeld met plasmavervangende vloeistof.

Hoewel in ernstige gevallen de specifieke benzodiazepine-antagonist flumazenil als antidotum kan worden gebruikt, is dit slechts een onderdeel in een uitgebreide behandeling van overdosering. In deze context kunnen insulten optreden. Lorazepam kan niet worden verwijderd door middel van hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anxiolyticum, benzodiazepine (kalmerend middel)

ATC-code: N05BA06

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

Lorazepam heeft een zeer hoge receptoraffiniteit voor specifieke bindingsplaatsen in het centraal zenuwstelsel. Deze benzodiazepinereceptoren staan in een nauw functioneel verband met de receptoren van de remmende neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA). Door 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 tussen 10,8 en 40,4 minuten.

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

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

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

Lorazepam en de glucuronide komen in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht. Voor lorazepam en glucuronide werden piekconcentraties in het maternale serum van respectievelijk rond de 13% en 20% gemeten.

Biotransformatie

De belangrijkste metaboliet van lorazepam, die praktisch volledig wordt gebiotransformeerd, is glucuronide, dat nauwelijks farmacologisch effectief bleek in dierexperimenten.

Na i.m. toediening van 4 mg lorazepam kan de concentratie glucuronide, die wordt gevormd met een halfwaardetijd van ongeveer 3,8 uur, al na 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 werden in verschillende studies waarden van 12 tot 16 uur gemeld. De voor glucuronide bepaalde eliminatiehalfwaardetijd is 12,9 tot 16,2 uur.

Bij inname van 3 mg lorazepam/dag werd de steady-stateconcentratie bereikt na 2 tot 3 dagen. De minimale steady-stateconcentratie 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 toediening van 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 uurs-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 uurs-urine is glucuronide (74,5% van de dosis).

In de eerste levensdagen kan de eliminatiehalfwaardetijd 2 tot 4 keer de maternale halfwaardetijd zijn. Voor het overige laat de terminale eliminatiehalfwaardetijd geen significante leeftijdsgebondenheid zien.

Verstoorde nierfunctie

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

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

Verstoorde 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.-life.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Onderzoek naar acute orale toxiciteit bij dieren toonde geen bijzondere gevoeligheid aan (voor mensen zie rubriek 4.9).

Subchronische en chronische toxiciteit

In onderzoek naar chronische toxiciteit werd lorazepam bestudeerd bij ratten (80 weken) en honden (12 maanden) na orale toediening. Histopathologische, oftalmologische en hematologische onderzoeken en orgaanfunctietests lieten vrijwel

geen of slechts enigszins significante, biologisch irrelevante veranderingen bij hoge doses zien.

Mutageen en tumorigeen potentieel

Lorazepam is beperkt getest op mutageniciteit. De tests waren tot nu toe negatief. In studies bij ratten en muizen werden er na orale toediening van lorazepam geen aanwijzingen voor tumorigeen potentieel gevonden.

Reproductietoxiciteit

De effecten van lorazepam op de embryo-foetale ontwikkeling en reproductie zijn bestudeerd bij konijnen, ratten en muizen. Er zijn tijdens deze studies geen aanwijzingen voor teratogene effecten of nadelige gevolgen voor de voortplanting gevonden.

De experimentele studies toonden gedragsstoornissen bij de nakomelingen van moederdieren die langdurig aan benzodiazepinen waren blootgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maltodextrine
Sorbitol, vloeibaar, niet kristalliserend
Gezuiverd water
Natriumalginaat (E401)
Geraffineerde olijfolie
Oleoymacrogolglyceriden
Polyglyceryl-3-dioleaat
Sucralose (E955)
Briljantblauw FCF (E133)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in het oorspronkelijke PET/PE/Alu/PE sachet ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke orodispergeerbare film is verpakt in een PET/PE/Aluminiumfolie/PE gelamineerd sachet. Odflax is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 20 en 30 orodispergeerbare films.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.
Via Martiri di Cefalonia 2
26900 Lodi, Italië

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

Odflix 1 mg orodispergeerbare films: RVG 134541
Odflix 2,5 mg orodispergeerbare films: RVG 134543

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST