

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lorazepam GenRx 1 mg;
Lorazepam GenRx 2,5 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel

1 tablet bevat resp. 1 mg en 2,5 mg lorazepam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van pathologische angst en spanning.
Slaapstoornissen.

Benzodiazepines dienen slechts gebruikt te worden als de aandoening ernstig is, invaliderend is, of indien de patiënt als gevolg van de stoornis extreem lijdt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling van pathologische angst en spanning:

De gemiddeld aanbevolen dosering bedraagt:

1. In de algemene praktijk: 1 tablet à 1 mg, 2-3 maal daags, te beginnen met 1/2 tablet à 1 mg, 2-3 maal daags.
2. In de psychiatrie: 1 tablet à 2,5 mg, 2-3 maal daags, te beginnen met 1/2 tablet à 2,5 mg, 2-3 maal daags.

Slaapstoornissen

Voor slaapstoornissen kan een dagelijkse dosis van 1-2 mg worden gegeven. De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. Gewoonlijk varieert de behandelingsduur van enkele dagen tot twee weken, met een maximum van vier weken, inclusief de periode van geleidelijk verminderen. In bepaalde situaties kan een verlenging van de maximale behandelingsduur noodzakelijk zijn; indien dit het geval is, dan mag dit niet plaatsvinden zonder re-evaluatie van de toestand van de patiënt. Het middel dient onmiddellijk voor het naar bed gaan te worden ingenomen.

Ouderen en patiënten met een gestoorde lever- en/of 'nierfunctie moeten op de halve dosering worden ingesteld.

De dosis en de behandelingsduur moeten aan de individuele patiënt worden aangepast. Men dient de laagst mogelijke effectieve dosis voor te schrijven, en dit voor een zo kort mogelijke periode. Over het algemeen mag de behandeling, met inbegrip van de afbouwperiode, niet langer dan 2 á 3 maanden duren. De behandeling mag niet worden verlengd zonder dat men heeft nagegaan of het noodzakelijk is om deze voort te zetten. De behandeling dient geleidelijk aan te worden afgebouwd.

Geriatrische en verzwakte patiënten:

Verlaag de aanvangsdosis voor oudere en verzwakte patiënten met ongeveer 50 % en pas de dosering aan zoals nodig is en verdragen wordt (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.3 Contra-indicaties

Lorazepam is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- een gebleken overgevoeligheid voor de werkzame stof, of voor andere benzodiazepines of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- myasthenia gravis
- een ernstige respiratoire insufficiëntie
- een slaap apnoe syndroom
- ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het hypnotische effect van lorazepam verminderen.

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepinen en op benzodiazepine gelijkende middelen kan leiden tot fysieke en psychische afhankelijkheid van deze middelen. Het gevaar voor afhankelijkheid stijgt naarmate de dosis en de duur van de behandeling toenemen; het gevaar is ook groter voor patiënten met alcohol- en drugmisbruik in de anamnese. Als er fysieke afhankelijkheid bestaat, zal een plotseling beëindiging van de behandeling gepaard gaan met onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen zich uiten in de vorm van hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwarring en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Reboundslapeloosheid en spanning:

Bij het staken van een behandeling met een slaapmiddel kan een voorbijgaand syndroom optreden, waarbij de symptomen die leiden tot de behandeling met een benzodiazepine, of een op benzodiazepine gelijkende stof, in verhevigde vorm terugkomen.

Het syndroom kan met andere reacties gepaard gaan, inclusief stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid.

Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen groter is na abrupt beëindigen van de behandeling, wordt aangeraden de dosis geleidelijk te verminderen.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie Dosering en wijze van toediening), maar mag bij de behandeling van slapeloosheid niet langer zijn dan 4 weken en voor de behandeling van pathologische angst en spanning niet langer dan 8-12 weken, inclusief het proces van geleidelijk uitsluipen. Overschrijding van deze periode dient alleen plaats te vinden na reëvaluatie van de situatie.

Het kan nuttig zijn om de patiënt aan het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en precies uit te leggen hoe de dosis geleidelijk aan zal worden verminderd.

Het is bovendien belangrijk de patiënt te wijzen op de mogelijkheid tot het optreden van een rebound fenomenen om ongerustheid over het voorkomen van dergelijke symptomen tijdens het uitsluipen van de therapie tot een minimum te beperken. Bij het overzetten op een benzodiazepine met een kortdurende werking kunnen zich onttrekkingsverschijnselen voordoen.

Amnesie

Benzodiazepines kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Dit gebeurt meestal enkele uren

nadat het product is ingenomen. Om het risico hierop te verkleinen, dienen patiënten er zeker van te zijn dat zij 7-8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie ook Bijwerkingen).

Psychiatrische en "paradoxe" reacties

Het is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en ander gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen.

Als dit het geval is, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden beëindigd.

De kans op deze effecten is groter bij kinderen en ouderen.

Specifieke patiëntengroepen

Voor ouderen: zie doseringsrichtlijnen. Een lagere dosis wordt ook geadviseerd voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie vanwege de kans op ademhalingsdepressie.

Benzodiazepines zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, daar deze patiënten encephalopathie kunnen ontwikkelen.

Bij oudere, bedlegerige patiënten kan in zeldzame gevallen overmatige bronchiale afscheiding en speekselvloed optreden, leidend tot aspiratie/longontsteking.

Benzodiazepinen worden niet aangeraden voor de behandeling van slaapstoornissen bij kinderen, tenzij de noodzaak daartoe zeer zorgvuldig is nagegaan. De behandelingsduur dient tot het uiterste te worden beperkt.

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen worden niet aangeraden voor de primaire behandeling van psychosen.

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen dienen niet te worden gebruikt als enige behandeling van depressie of angst in het kader van depressie (suïcide kan bij dergelijke patiënten hierdoor uitgelokt worden).

Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen dienen met buitengewone voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met alcohol- of drugsmisbruik in de anamnese.

Risico bij 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 deze sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen worden beperkt tot patiënten waarbij alternatieve behandelingen niet mogelijk zijn. Als er wordt besloten om lorazepam gelijktijdig met opioïden te gebruiken, moet de laagst effectieve dosis gebruikt worden en moet de duur van de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk zijn. (Zie ook de gebruikelijke dosering in rubriek 4.2)

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Het wordt dan ook ten zeerste aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5)

Oudere patiënten

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

Dit product bevat lactose monohydrate

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Benzodiazepines, met inbegrip van Lorazepam GenRx geven aanleiding tot bijkomende centraal dempende effecten als ze gelijktijdig worden toegediend met andere middelen die het centraal zenuwstelsel remmen, zoals alcohol, barbituraten, antipsychotica, sedativa/hypnotica, anxiolytica, antidepressiva, narcotische analgetica, sederende antihistaminica, anticonvulsiva en anaesthetica. Dit heeft invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Opioiden:

Het gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen met opioïden verhogen het risico op sedatie, respiratoire depressies, coma en overlijden, vanwege het bijkomende dempende effect op het CZS. De dosis en de duur van het gelijktijdige gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Bij narcotische analgetica kan echter ook een potentiëring van de euforie optreden, die kan leiden tot een versterking van de psychische afhankelijkheid.

Er werden gevallen gemeld van overmatige stupor, een significante reductie van de ademhalingsfrequentie en, bij één patiënt, van hypotensie na gelijktijdige toediening van lorazepam en loxapine.

Er werden gevallen gemeld van uitgesproken sedatie, overmatige salivatie en ataxie bij gelijktijdige toediening van lorazepam en clozapine.

Interactie met laboratoriumtests

Bij gebruik van Lorazepam GenRx werden geen interacties met laboratoriumtests waargenomen of gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Benzodiazepinen mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, vooral niet in het eerst en het laatste trimester. Als het geneesmiddel wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, dan moet ze gewaarschuwd worden dat ze contact moet opnemen met haar arts om de behandeling stop te zetten als ze zwanger wil worden of vermoedt zwanger te zijn.

Benzodiazepinen kunnen misvormingen van de foetus veroorzaken als ze worden toegediend aan zwangere vrouwen. Verschillende studies suggereren een verhoogd risico op congenitale misvormingen bij gebruik van anxiolytica zoals chloordiazepoxide, diazepam en meprobamaat.

Bloedmonsters uit de navelstreng tonen aan dat benzodiazepinen en hun glucuronidemetabolieten bij de mens de placenta passeren. Er is gemeld dat kinderen van moeders die durende verscheidende weken of langer vóór de bevalling benzodiazepinen hebben ingenomen, in de postnatale periode onthoudingsverschijnselen kunnen vertonen. Er is gemeld dat neonati van moeders die in de late fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling benzodiazepinen hebben gekregen, symptomen kunnen vertonen zoals hypoactiviteit, hypotonie, hypothermie, respiratoire depressie, apnoe, problemen met voeden en een verminderde metabole reactie op lage temperaturen.

Bij neonati blijkt de conjugatie van lorazepam langzaam te verlopen. Het glucuronide kan gedurende meer dan zeven dagen in de urine worden aangetoond. De glucuronidatie van lorazepam kan de conjugatie van bilirubine competitief remmen met hyperbilirubinemie bij de neonatus tot gevolg.

Borstvoeding

Er zijn aanwijzingen dat lorazepam in farmacologisch verwaarloosbare hoeveelheden in de moedermelk wordt uitgescheiden. Toch mag Lorazepam GenRx niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven, tenzij de arts van oordeel is dat de te verwachten vooroordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor het kind.

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

Net zoals alle patiënten die geneesmiddelen met een remmend effect op het centraal zenuwstelsel gebruiken, moeten patiënten die lorazepam gebruiken ervoor worden gewaarschuwd dat ze geen gevaarlijke machines mogen dienen of voertuigen mogen besturen tot vast staat dat ze niet slaperig of duizelig worden van Lorazepam GenRx.

4.8 Bijwerkingen

Eventuele bijwerkingen worden gewoonlijk in het begin van de behandeling waargenomen. Ze worden in het algemeen minder ernstig of verdwijnen bij voortzetting van de behandeling of verlaging van de dosis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden:

- bloeddyscrasie.

Zenuwstelselaandoeningen

- reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychose, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen. Deze reacties komen meer voor bij ouderen en kinderen.

Vaak:

- slaperigheid overdag
- duizeligheid.

Soms:

- verwardheid
- depressie
- vermoeidheid
- hoofdpijn
- verminderde alertheid
- slaapstoornissen.

Zelden:

- anterograde amnesie (voorbijgaand)
- verminderd geheugen
- paradoxale reacties (vooral bij kinderen en oudere patiënten).

Oogaandoeningen

Soms:

- visusstoornissen.

Hartaandoeningen

Zelden:

- hypotensie.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms:

- nausea
- veranderde eetlust
- gastro-intestinale symptomen.

Lever- en galaandoeningen

Zelden:

- abnormale leverfunctietesten.

Huid- of onderhuidaandoeningen

Soms:

- huidreacties.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak:

- spierzwakte
- ataxie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms

- Veranderinge van de libido.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- gebruik (zelfs in therapeutische doses) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: stoppen met de behandeling kan leiden tot onthouding of reboundverschijnselen (zie Speciale waarschuwingen e bijzondere voorzorgen bij gebruik). Psychische afhankelijkheid kan ook voorkomen. Misbruik van benzodiazepines is gemeld.

Soms:

- emotionele vervlakking.

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

Bij behandeling van overdosering met gelijk welk geneesmiddel moeten men in gedachten houden dat de patiënt verschillende geneesmiddelen kan hebben ingenomen.

Symptomen:

Overdosering met benzodiazepinen uit zich gewoonlijk in een demping van het centraal zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen bestaan de symptomen uit slaperigheid, mentale verwarheid en lethargie. In ernstige gevallen, en vooral bij gelijktijdige inname van andere producten met een remmende invloed op het centraal zenuwstelsel of alcohol, kunnen symptomen optreden zoals ataxie, hypotensie, hypotonie, respiratoire depressie, coma (stadium 1 tot 3) en, zeer zelden, het overlijden van de patiënt.

Behandeling:

Bij een recente overdosering moet men de braakreflex opwekken en/of, indien nodig, een maagspoeling uitvoeren. Deze maatregelen worden gevolgd door algemene ondersteunende maatregelen, controle van de vitale tekens, en een strikte observatie van de patiënt. Als maagspoeling geen voordeel biedt, kan geactiveerde kool effectief zijn om de absorptie te verminderen. Hypotensie is onwaarschijnlijk maar kan met noradrenaline worden behandeld. Lorazepam wordt slecht gedialyseerd.

Bij gehospitaliseerde patiënten die wegens overdosering van benzodiazepinen moeten worden behandeld, kan het nuttig zijn om de benzodiazepine-antagonist flumazenil te

gebruiken. Men dient eerst de productinformatie van flumazenil te lezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Lorazepam is een benzodiazepine. Het heeft anxiolytische, sedatieve en hypnotische eigenschappen.

Het exacte werkingsmechanisme van de benzodiazepinen is nog niet volledig opgehelderd. Ze blijken hun activiteit via verschillende mechanismen uit te oefenen. De benzodiazepinen oefenen hun effect waarschijnlijk uit door binding aan specifieke receptoren op verschillende plaatsen in het centraal zenuwstelsel. Hierbij versterken ze de synaptische of presynaptische remming die door tussenkomst van gamma-aminoboterzuur tot stand wordt gebracht, of oefenen ze een rechtstreekse invloed uit op de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het opwekken van de actiepotentialen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lorazepam wordt na orale toediening snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. De piekconcentraties in het plasma worden ongeveer 2 uur na toediening bereikt. De eliminatiehalfwaardetijd van ongeconjugeerd lorazepam in het menselijk plasma bedraagt ongeveer 12 à 16 uur.

Distributie

Bij klinisch relevante concentraties wordt lorazepam voor ongeveer 90 gebonden aan plasma-eiwitten. De plasmaspiegels van lorazepam zijn evenredig met de toegediende dosis. Na herhaalde toediening aan gezonde vrijwilligers werd geen overmatige accumulatie van het product waargenomen.

Biotransformatie:

Lorazepam wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door conjugatie aan glucuronzuur, waarbij het inactieve glucuronide wordt gevormd. Lorazepam heeft geen actieve metabolieten. Zeventig tot vijfenzeventig procent van de dosis wordt als het glucuronide in de urine uitgescheiden. Lorazepam wordt niet noemenswaardig gehydroxyleerd en is ook geen substraat voor de N-dealkylerende enzymen van het cytochroom P450-systeem.

Ouderen

Leeftijd heeft geen klinisch-significant-effect op de kinetiek van lorazepam. In één studie werd een statistisch significante daling van de totale klaring gemeld bij oudere patiënten, maar de eliminatiehalfwaardetijd werd niet significant beïnvloed.

Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie (hepatitis, cirrose door overmatig alcoholgebruik) werd geen verandering in de klaring van lorazepam waargenomen.

Nieraandoeningen

In farmacokinetische studies waarin één enkele dosis werd gegeven aan patiënten met verschillende graden van nierinsufficiëntie, variërende van een lichte stoornis tot volledig falen, werden geen significante veranderingen in de absorptie, klaring of excretie van lorazepam waargenomen. De eliminatie van de inactieve glucuronidemetaboliet was significant verminderd. In een studie waarin lorazepam subchronisch werd toegediend aan 2 patiënten met chronische nierinsufficiëntie, werd een vermindering van de eliminatie en een daarmee gepaard gaande verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd van lorazepam gemeld. Hemodialyse had geen enkel significant effect op de farmacokinetiek van niet-gemetaboliseerd lorazepam, maar veroorzaakte wel een substantiële klaring van het

inactieve glucuronide uit het plasma.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Geen nadere bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, lactose, polyvidon, crospovidon type A, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheidstermijn in flacon bedraagt 18 maanden en in strip 12 maanden. Buiten bereik van kinderen houden.

Houdbaar tot en met de op de verpakking aangegeven datum vooraf gegaan door "Niet te gebruiken na" of "Exp".

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

In het donker op een droge plaats bij beneden 25°C bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

In een Al/PVC strip zitten 10 tabletten en per kartonnen doosje zijn 3 strips verpakt.

De tabletten kunnen ook verpakt zijn in een polypropyleen tablettenflacon met polyethyleen deksel.

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

GenRx B.V.
Dijkgraaf 30
6921 RL Duiven

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

Ingeschreven in het Register onder:

RVG 19695 Lorazepam GenRx 1 mg, tabletten

RVG 19696 Lorazepam GenRx 2,5 mg, tabletten

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

01 april 1997

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3, 4.2, 4.4, 4.5, 6.1: 19 februari 2020.