

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Lambutrix 4 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule contient 4 mg de lorazépam.

Excipients à effet notoire :

Chaque ampoule de 1 ml de solution contient 20,9 mg d'alcool benzylique, 822,6 mg de propylène glycol et 202,05 mg de polyéthylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable pour administration intramusculaire ou intraveineuse.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

1. En prémédication, pour réduire l'anxiété et le souvenir des événements associés à des interventions chirurgicales et diagnostiques ou à une chimiothérapie.

On ne dispose pas de données suffisantes pour justifier l'utilisation de Lambutrix solution injectable pendant le travail et l'accouchement, y compris la césarienne. L'utilisation du produit n'est dès lors pas conseillée dans ces circonstances (voir rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement »).

2. Soulagement symptomatique de l'anxiété névrotique et psychotique aiguë (de préférence en administration intraveineuse).
3. Le contrôle de l'état de mal épileptique chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de 1 mois.

4.2. Posologie et mode d'administrationPosologie

La dose doit être adaptée de manière individuelle. Chez les patients âgés ou affaiblis, ou chez les patients à fonction rénale ou hépatique réduite ou présentant des maladies cardio-vasculaires ou respiratoires graves, il est conseillé de diminuer la dose.

Il est conseillé d'administrer tous les médicaments concomitants dans des seringues distinctes.

1. Prémédication

Pour obtenir un effet favorable maximal, la dose doit être basée sur le poids corporel (dose habituelle : 2-4 mg) et elle doit être administrée de la manière suivante :

- a) IV : 0,044 mg/kg jusqu'à un total de 2 mg, 15 à 20 minutes avant l'intervention prévue pour obtenir un effet optimal, évalué sur base de l'absence de souvenir.

Cette dose IV suffira pour assurer une sédation chez la plupart des patients adultes et elle ne peut normalement pas être dépassée chez les patients de plus de 50 ans. Pour les patients chez lesquels une meilleure chance d'oublier l'événement péri-opératoire serait préférable, on peut administrer des doses plus élevées allant jusqu'à 0,05 mg/kg, pour une dose totale de 4 mg.

Le matériel nécessaire pour maintenir les voies aériennes perméables doit être immédiatement disponible avant l'administration intraveineuse de Lambutrix solution injectable.

- b) IM : 0,05 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg, au moins 2 heures avant l'intervention prévue, pour obtenir un effet optimal, évalué sur base de l'absence de souvenirs.

En cas d'anesthésie locale et de procédures diagnostiques où la collaboration du patient est requise, l'utilisation concomitante d'un analgésique peut s'avérer adéquate.

Lors d'une administration simultanée de Lambutrix solution injectable, les doses des autres médicaments qui inhibent le système nerveux central doivent normalement être diminuées.

2. Psychiatrie

Dans les cas aigus d'anxiété avec ou sans agitation psychomotrice (et en fonction de l'étiologie, de la gravité et du poids corporel du patient), la dose initiale recommandée est de 2 à 4 mg IV ou IM, c'est-à-dire 0,05 mg/kg de poids corporel (de préférence en administration intraveineuse). Si nécessaire, la dose peut être répétée après 2 heures. Dès que les symptômes aigus sont contrôlés, le patient doit recevoir un traitement approprié pour la maladie sous-jacente.

3. État de mal épileptique

Adultes : 4 mg par voie intraveineuse.

Patients âgés : les patients âgés peuvent répondre à des doses plus faibles et la moitié de la dose normale pour un adulte peut être suffisante.

Population pédiatrique (1 mois et plus) : 0,1 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse. Maximum de 4 mg/dose.

La vitesse d'injection ne peut dépasser 2 mg/min.

Si les crises épileptiques persistent dans les 10–15 minutes qui suivent, la même dose peut être réinjectée, mais il ne faut pas dépasser 2 doses.

Mode d'administration

Compte tenu du fait que Lambutrix solution injectable est quelque peu visqueux, une injection intramusculaire peut être facilitée en diluant le produit avec un volume égal d'une solution compatible. Lambutrix solution injectable peut cependant être injecté non dilué, en injection profonde dans une masse musculaire appropriée.

Immédiatement avant une administration intraveineuse, Lambutrix solution injectable doit être dilué avec un volume égal d'une solution compatible. Après dilution adéquate, le produit peut être administré directement dans une veine ou dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse déjà en place. La vitesse d'injection ne peut dépasser 2 mg/min. Avant d'être administrés, les médicaments parentéraux doivent

être soumis à une inspection visuelle à la recherche de particules ou de colorations. Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou si elle contient un précipité.

Les injections intraveineuses doivent se faire lentement et en aspirant à plusieurs reprises. Il faut veiller à ce que l'injection ne se fasse pas en intra-artériel et qu'il n'y ait pas d'extravasation périvasculaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lambutrix solution injectable n'ont pas été établies chez l'enfant, sauf pour le contrôle de l'état de mal épileptique, et cette utilisation n'est dès lors pas conseillée. (voir rubriques 4.1, 4.3 et 4.4).

Patients âgés et affaiblis

Chez les patients âgés et affaiblis, réduire la dose initiale d'environ 50 % et ajuster la dose au besoin et en fonction de la tolérance (voir rubrique 4.4).

Des études cliniques ont démontré que les patients de plus de 50 ans peuvent présenter une sédation plus profonde et de plus longue durée lors d'une administration intraveineuse de Lambutrix solution injectable.

Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique

Lambutrix solution injectable n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale. Si Lambutrix solution injectable est utilisé chez des patients présentant une détérioration hépatique ou rénale légère à modérée, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible possible, parce que l'effet du produit peut être allongé dans ces circonstances.

Durée du traitement

On ne dispose pas de données étayant l'utilisation prolongée de Lambutrix solution injectable.

Un traitement prolongé par benzodiazépines doit être arrêté progressivement.

4.3. Contre-indications

Administration intra-artérielle. Comme c'est le cas avec les autres benzodiazépines injectables, une injection intra-artérielle peut provoquer un spasme artériel se traduisant par une gangrène, ce qui peut nécessiter une amputation.

Lambutrix solution injectable est contre-indiqué chez les patients présentant :

- un syndrome d'apnée du sommeil;
- une insuffisance respiratoire sévère;
- une myasthénie grave;
- une insuffisance hépatique sévère;
- une hypersensibilité aux benzodiazépines, y compris le lorazépam, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Lambutrix solution injectable est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans, sauf pour le contrôle de l'état de mal épileptique et si son utilisation est limitée à de rares indications spécifiques, après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (neuropédiatre, psychiatre).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est conseillé de garder les patients traités par Lambutrix solution injectable sous observation pendant 24 heures après l'administration de la dernière dose. Si Lambutrix solution injectable est utilisé pour de courtes interventions sur base ambulatoire, le patient doit, lorsqu'il quitte l'hôpital, être accompagné d'un adulte responsable. Il convient de prévenir les patients de ne pas conduire de véhicules automobiles pendant les 24 à 48 heures qui suivent l'administration du médicament, ni d'entreprendre des activités nécessitant une attention maximale. Une diminution des prestations peut persister pendant des périodes

plus longues chez les sujets très âgés ou très jeunes, lors d'une utilisation concomitante d'autres médicaments, en cas de stress consécutif à une intervention chirurgicale ou en raison de l'état général du patient. Il faut également prévenir les patients qu'une mobilisation précoce (dans les 8 heures qui suivent le traitement par Lambutrix solution injectable) peut entraîner des lésions consécutives à des chutes.

On ne dispose pas de données suffisantes pour justifier l'utilisation de Lambutrix solution injectable lors d'exams endoscopiques chez les patients ambulatoires. Si l'on réalise de tels exams chez des patients hospitalisés, une surveillance appropriée en salle de réveil est nécessaire et l'activité réflexe pharyngée doit être réduite avant l'intervention par administration d'un anesthésique local ou régional approprié.

Il n'y a pas de données disponibles justifiant l'utilisation de Lambutrix solution injectable en cas de coma ou de choc.

Lambutrix n'est pas destiné à être utilisé comme traitement principal des troubles psychotiques ou dépressifs et il ne peut être utilisé en monothérapie chez les patients dépressifs. Chez ces patients dépressifs, les benzodiazépines peuvent avoir un effet désinhibant et libérer des tendances suicidaires. Pendant un traitement par benzodiazépines, une dépression préexistante peut se manifester.

L'anxiété peut être un symptôme de diverses autres affections. Il convient d'envisager la possibilité que le symptôme puisse être lié à une maladie physique ou psychiatrique sous-jacente pour laquelle existe un traitement plus spécifique.

Comme c'est le cas avec tous les médicaments qui inhibent le système nerveux central, l'utilisation de benzodiazépines chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave peut entraîner une encéphalopathie (voir rubrique 4.3).

Les patients présentant une diminution de leur fonction rénale ou hépatique doivent être suivis de près et la dose doit être soigneusement adaptée en fonction de leurs réactions. Chez ces patients, une dose plus faible peut s'avérer suffisante. Les mêmes mesures de précaution s'appliquent aux patients âgés ou affaiblis et aux patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique.

Les patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives sont à risque de présenter des effets indésirables graves.

La prudence est de rigueur lorsque l'on traite des patients atteints de glaucome aigu à angle fermé.

Pendant un traitement par benzodiazépines, certains patients ont développé une dyscrasie sanguine; chez certains, on a observé une augmentation des taux d'enzymes hépatiques. Si un traitement prolongé est considéré comme cliniquement nécessaire, il est recommandé de pratiquer régulièrement des exams sanguins et des tests fonctionnels hépatiques.

Un traitement par benzodiazépines peut s'accompagner d'une diminution de la mémoire ou d'une amnésie antérograde passagère. Cet effet peut être utile lorsque Lambutrix solution injectable est utilisé en prémédication.

Bien qu'une hypotension se produise rarement pendant un traitement par benzodiazépines, la prudence s'impose lorsque l'on traite des patients chez lesquels une baisse de la tension artérielle pourrait entraîner des complications cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. C'est surtout important chez les patients âgés.

Il existe un risque accru de dépression respiratoire, notamment chez l'enfant, en cas d'administration répétée de lorazépam.

L'utilisation concomitante de lorazépam et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et un décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments

sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés avec les opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement ne sont pas possibles. Si la décision est prise de prescrire lorazépam de façon concomitante avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être la plus courte possible (voir aussi recommandation générale de dosage à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être étroitement suivis pour les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans ce cadre, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs aides-soignants (le cas échéant) d'être attentifs à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sévères ont été rapportées suite à l'utilisation de benzodiazépines. Des cas d'angio-œdème affectant la langue, la glotte et le larynx ont été rapportés chez des patients après la première administration ou lors de prises subséquentes de benzodiazépines. Quelques patients prenant des benzodiazépines ont présenté des symptômes additionnels comme dyspnée, occlusion de la gorge ou des nausées et vomissements. Quelques patients ont eu besoin d'un traitement médical aux urgences. Si l'angio-œdème affecte la langue, la glotte ou le larynx, une obstruction des voies aériennes peut se présenter et être fatale. Les patients qui ont développé un angio-œdème après un traitement aux benzodiazépines ne devraient plus jamais en recevoir.

Abus de médicaments et dépendance

L'usage des benzodiazépines peut conduire à une dépendance physique et psychique.

Si Lambutrix solution injectable est utilisé aux doses adéquates et pendant une courte période, le risque de dépendance est faible. Ce risque augmente avec des doses plus élevées et une durée de traitement plus longue. Il est plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de médicaments et chez les patients qui présentent des troubles de la personnalité importants. Pour cette raison, Lambutrix solution injectable ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une dépendance à l'alcool ou aux médicaments.

Dans le cas d'une dépendance physique, l'arrêt brusque du traitement peut s'accompagner de symptômes de sevrage (voir rubrique 4.8).

Les symptômes de sevrage, et surtout les plus sévères, surviennent plus souvent chez les patients traités durant une longue période à doses élevées. Les symptômes de sevrage sont toutefois également rapportés après l'arrêt d'un traitement de longue durée avec des benzodiazépines à doses thérapeutiques, surtout lorsque l'arrêt du traitement est brusque. Étant donné que le risque de symptômes de sevrage/de rebond est plus élevé lorsque l'arrêt du traitement est brusque, le traitement doit être arrêté de manière progressive.

Patients âgés et affaiblis

Comme c'est le cas pour toute prémédication, la plus extrême prudence est de rigueur lors de l'administration de Lambutrix solution injectable à des sujets âgés ou à des patients très affaiblis, ainsi qu'à des patients présentant une réserve pulmonaire limitée, et ce, en raison du risque d'apnée et/ou d'arrêt cardiaque hypoxique. On doit pouvoir disposer rapidement d'un équipement de réanimation permettant une assistance ventilatoire.

Le lorazépam doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées en raison du risque de sédation et/ou de faiblesse musculo-squelettique susceptible d'augmenter le risque de chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population. Les patients âgés doivent recevoir une dose réduite (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Population pédiatrique

Une activité épileptique et une myoclonie ont été observées suivant l'administration de lorazépam injectable, en particulier chez les nouveau-nés de très bas poids de naissance.

Lambutrix solution injectable contient de l'alcool benzylique, du polyéthylène glycol et du propylène glycol (voir rubrique 4.4 «Informations sur les excipients»).

Les patients pédiatriques peuvent présenter une sensibilité à l'alcool benzylique, au polyéthylène glycol (Macrogol), ou au propylène glycol qui sont les excipients utilisés dans Lambutrix solution injectable (voir rubriques 6.1 et 4.3). Bien que les doses thérapeutiques normales de Lambutrix solution injectable ne contiennent que de très faibles quantités de ces composants, les prématurés et les nourrissons de faible poids à la naissance, ainsi que les patients pédiatriques recevant des doses élevées de ces composants, peuvent être davantage susceptibles de développer une toxicité.

Informations sur les excipients

Propylène glycol

Lambutrix solution injectable contient du propylène glycol (voir rubrique 2).

Une surveillance médicale, y compris la mesure du trou osmolaire et/ou anionique, est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou de troubles de la fonction hépatique et recevant ≥ 50 mg/kg/jour de propylène glycol. Divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés, tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

L'administration prolongée de produits contenant du propylène glycol, ainsi que l'administration concomitante avec d'autres substrats pour l'alcool déshydrogénase (par ex., l'éthanol) augmentent le risque d'accumulation et de toxicité du propylène glycol, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

La population ayant une prédisposition à l'accumulation de propylène glycol et les effets indésirables potentiels associés comprennent les patients présentant une altération du système enzymatique alcoolique et aldéhyde déshydrogénase, y compris les patients pédiatriques de moins de 5 ans, les femmes enceintes, les patients atteints d'une maladie rénale ou hépatique sévère et ceux traités par disulfirame ou métronidazole.

Les doses de propylène glycol ≥ 1 mg/kg/jour peuvent induire des effets indésirables graves chez les nouveau-nés, tandis que les doses ≥ 50 mg/kg/jour peuvent induire des effets indésirables graves chez les enfants âgés de moins de 5 ans, en particulier si le bébé ou l'enfant reçoit d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.

L'administration de ≥ 50 mg/kg/jour de propylène glycol aux femmes enceintes ou allaitantes ne doit être envisagée qu'au cas par cas. Cependant, Lambutrix solution injectable ne doit pas être administrée aux mères allaitantes (voir rubrique 4.6).

Alcool benzylique

Lambutrix solution injectable contient de l'alcool benzylique (voir rubrique 2). Le conservateur alcool benzylique peut provoquer des réactions d'hypersensibilité. L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les patients pédiatriques, y compris les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »).

Bien que les doses thérapeutiques normales de ce produit apportent habituellement des quantités d'alcool benzylique nettement inférieures à celles signalées en association avec le « syndrome de suffocation », la quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue. Les nouveau-nés prématurés et de faible poids à la naissance peuvent être plus susceptibles de développer une toxicité. Les formulations contenant de l'alcool benzylique ne doivent pas être utilisées pendant plus de 1 semaine chez les enfants de moins de 3 ans, sauf en cas de nécessité. Si l'utilisation de Lambutrix solution injectable s'avère nécessaire, il est important de prendre en compte la charge métabolique quotidienne combinée d'alcool benzylique de toutes sources, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale, ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes, en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Polyéthylène glycol

Lambutrix solution injectable contient du polyéthylène glycol (voir rubrique 2). Des cas de toxicité du polyéthylène glycol (par exemple, nécrose tubulaire aiguë) ont été rapportés pendant l'administration de Lambutrix solution injectable, y compris à des doses plus élevées que celles recommandées.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les benzodiazépines, y compris le lorazépam solution injectable, donnent lieu à des effets inhibiteurs centraux additionnels, y compris une dépression respiratoire, lorsqu'elles sont administrées en même temps que de l'alcool ou d'autres médicaments qui inhibent le système nerveux central, par exemple les barbituriques, les antipsychotiques, les sédatifs/hypnotiques, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les analgésiques narcotiques, les antihistaminiques sédatifs, les antiépileptiques et les anesthésiques (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés avec les opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison de l'effet dépresseur additif sur le SNC. Le dosage et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limités (voir rubrique 4.4).

Des cas d'apnée, coma, bradycardie, arrêt cardiaque et décès ont été rapportés lorsque le lorazépam et l'halopéridol ont été administrés concomitamment, surtout chez des patients souffrant d'un état clinique déficient.

Lors d'une utilisation concomitante de la scopolamine et de Lambutrix solution injectable, on a signalé une augmentation de l'incidence de la sédation, des hallucinations et des comportements irrationnels.

Des cas de sédation marquée, de salivation excessive, d'ataxie et rarement de décès ont été rapportés suite à l'utilisation concomitante de lorazépam et de clozapine.

L'acide valproïque et le probénécide peuvent inhiber la glucuronisation du lorazépam, ce qui peut nécessiter une diminution de la dose.

La théophylline est un antagoniste des benzodiazépines.

La glucuronisation du lorazépam peut être accélérée par les contraceptifs oraux résultant en une clairance accrue du lorazépam. Il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose du lorazépam chez les patientes prenant concomitamment des contraceptifs oraux.

Compte tenu du fait que la tolérance à l'alcool et aux autres médicaments qui inhibent le système nerveux central est réduite en cas de traitement par Lambutrix solution injectable, il faut recommander aux patients, soit d'éviter ces produits, soit de les utiliser à dose réduite. Les boissons alcoolisées ne peuvent être consommées pendant au moins 24 à 48 heures après l'administration de Lambutrix solution injectable, en raison des effets additifs des benzodiazépines d'une manière générale sur l'inhibition du système nerveux central.

On n'a pas observé ni signalé d'interactions avec les tests de laboratoire lors de l'utilisation de Lambutrix solution injectable.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**Grossesse**

Compte tenu des données cliniques disponibles, les benzodiazépines sont susceptibles de provoquer des malformations graves lorsqu'elles sont administrées pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Lambutrix solution injectable ne doit pas être utilisé pendant la grossesse surtout pas au cours du premier et du dernier trimestre à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec lorazépam.

Si le médicament est prescrit à une femme en âge de procréer, il convient de l'informer qu'elle doit contacter son médecin pour arrêter le traitement si elle prévoit ou soupçonne une grossesse.

Des prélèvements de sang du cordon ombilical montrent que les benzodiazépines et leurs métabolites glucuroconjugués traversent le placenta. On a rapporté que des nourrissons nés de mères qui avaient reçu des benzodiazépines pendant plusieurs semaines ou plus longtemps avant l'accouchement, peuvent présenter des symptômes de sevrage au cours de la période postnatale. On a également signalé que les nourrissons nés de mères qui ont reçu des benzodiazépines pendant la dernière période de leur grossesse ou pendant l'accouchement, peuvent présenter des symptômes tels qu'hypoactivité, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire, apnée, problèmes alimentaires et réduction de la réaction métabolique aux basses températures.

Chez le nouveau-né, la conjugaison du lorazépam semble se faire lentement. Il est possible de mettre en évidence la présence du glucuronide dans l'urine pendant plus de sept jours. La glucuroconjugaison du lorazépam peut inhiber de manière compétitive la conjugaison de la bilirubine, ce qui se traduit par une hyperbilirubinémie chez le nouveau-né.

On ne dispose pas de données suffisantes concernant la sécurité obstétricale du Lambutrix solution injectable, y compris lors de césarienne. On ne peut donc recommander cette utilisation.

Lambutrix solution injectable contient de l'alcool benzylique et du propylène glycol (voir rubrique 4.4 'Informations sur les excipients'). L'alcool benzylique peut traverser la barrière placentaire. Le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains ; toutefois, il peut atteindre le fœtus. L'administration de ≥ 50 mg/kg/jour de propylène glycol aux femmes enceintes ne doit être considérée qu'au cas par cas.

Allaitement

Certains éléments permettent de penser que le lorazépam est éliminé dans le lait maternel en quantités pharmacologiquement faibles. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Lambutrix solution injectable en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Lambutrix solution injectable contient de l'alcool benzylique et du propylène glycol (voir rubrique 4.4 'Informations sur les excipients'). L'alcool benzylique présent dans le sérum maternel est susceptible de passer dans le lait maternel humain et peut être absorbé oralement par un nourrisson. Le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains; toutefois, il a été observé dans le lait et peut être absorbé par voie orale par un nourrisson allaité. L'administration de ≥ 50 mg/kg/jour de propylène glycol aux femmes allaitantes ne doit être considérée qu'au cas par cas. Cependant, Lambutrix solution injectable ne doit pas être administrée aux mères allaitantes.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets potentiels de Lambutrix solution injectable sur la fertilité chez l'homme et chez la femme.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme c'est le cas pour tous les patients qui utilisent des médicaments dotés d'un effet inhibiteur sur le système nerveux central, les patients qui prennent du lorazépam doivent être informés qu'ils ne peuvent utiliser de machines dangereuses ni conduire de véhicules automobiles jusqu'à ce qu'ils soient certains qu'ils ne présentent pas de somnolence ni de vertiges du fait de l'administration de Lambutrix solution injectable.

Il convient de prévenir les patients de ne pas conduire de véhicules automobiles pendant les 24 à 48 heures qui suivent l'administration du médicament, ni d'entreprendre des activités nécessitant une attention maximale. Une diminution des prestations peut persister pendant des périodes plus longues chez les sujets très âgés ou très jeunes, lors d'une utilisation concomitante d'autres médicaments, en cas de stress consécutif à une intervention chirurgicale ou en raison de l'état général du patient.

4.8. Effets indésirables

Les éventuels effets indésirables sont généralement observés au début du traitement. En général, ils s'atténuent ou disparaissent lorsque l'on continue le traitement, ou lorsque l'on diminue la dose.

Les incidences signalées dépendent de la dose, de la voie d'administration et de l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui inhibent le système nerveux central.

Les effets indésirables suivants peuvent se manifester :

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rare : dyscrasie sanguine.

Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : angio-œdème.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : modification de l'appétit.

Affections psychiatriques :

Peu fréquent : confusion, dépression, indifférence émotionnelle, troubles du sommeil, modification de la libido, diminution de la vigilance.

Rare : réactions paradoxales.

Pendant un traitement avec des benzodiazépines, des réactions paradoxales telles qu'agitation, nervosité, irritabilité, agressivité, délires, colère, cauchemars, hallucinations, psychoses et comportement inadapté, ont parfois été rapportées. De telles réactions se rencontrent plus souvent chez les enfants et les personnes âgées.

Affections du système nerveux :

Fréquent : somnolence diurne, vertiges, ataxie.

Peu fréquent : céphalées .

Rare : amnésie antérograde temporaire ou dégradation de la mémoire.

Affections oculaires :

Peu fréquent : troubles de la vue.

Affections cardiaques et vasculaires :

Rare : hypotension.

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent : nausées, symptômes gastro-intestinaux.

Affections hépatobiliaires :

Rare : anomalies des tests fonctionnels hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : réactions cutanées.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : faiblesse musculaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : fatigue.

Après administration intramusculaire : douleur, sensation de brûlure et rougeur au site d'injection.

Après administration intraveineuse : phlébite locale, douleur au cours de la période faisant immédiatement suite à l'injection et rougeur pendant la période d'observation de 24 heures.

1,6% des patients ont rapporté une douleur immédiatement après l'injection et 0,5% des patients l'ont signalée 24 heures après l'injection.

Une injection intra-artérielle peut entraîner des spasmes artériels pouvant mener à une gangrène pour laquelle une amputation peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.3).

Une certaine perte d'efficacité de l'effet sédatif et hypnotique des benzodiazépines peut se développer après une utilisation répétée pendant plusieurs semaines.

Une tolérance aux effets des benzodiazépines peut se développer après une utilisation répétée.

Chez les patients soumis à une forte sédation, il peut se produire une obstruction partielle des voies respiratoires. L'administration intraveineuse de Lambutrix solution injectable seul et à une dose plus élevée que la dose recommandée ou à la dose recommandée en association à d'autres médicaments utilisés pendant l'anesthésie, peut induire une sédation marquée. Il faut dès lors disposer du matériel nécessaire pour maintenir les voies aériennes perméables et pour soutenir la respiration/ventilation; ce matériel doit être utilisé en cas de besoin.

Il y a eu des rapports de toxicité possible de propylène glycol/ polyéthylène glycol (par ex. acidose lactique, hyperosmolalité, hypotension) et de toxicité possible de polyéthylène glycol (par ex. nécrose tubulaire aiguë) lors de l'administration de lorazépam injectable à des doses plus élevées que celles recommandées. La possibilité de voir apparaître ces symptômes est plus grande chez les patients avec une insuffisance rénale et chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.4).

Abus et dépendance de médicaments (voir rubrique 4.4)

Les symptômes de sevrage observés après arrêt d'un traitement avec des benzodiazépines comprennent : céphalées, douleurs musculaires, anxiété, tension, dépression, insomnie, agitation, confusion, irritabilité, sudation et effet de rebond dans lequel les symptômes qui ont motivé le traitement avec des benzodiazépines réapparaissent de façon plus prononcée. Il peut être difficile de distinguer ces symptômes des symptômes originels pour lesquels le produit avait été prescrit.

Dans des cas sévères, les symptômes suivants peuvent se manifester : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, acouphènes, insensibilité et picotements aux extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, mouvements involontaires, vomissements, hallucinations et convulsions. Les convulsions peuvent survenir plus souvent chez les patients qui présentent des antécédents de troubles épileptiques ou chez les patients utilisant d'autres médicaments qui abaissent le seuil de convulsion, comme les antidépresseurs.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique : l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be).

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail : crpv@chru-nancy.fr

Ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 2478 5592
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Surdosage

Lors du traitement d'un surdosage avec n'importe quel médicament, on doit toujours prendre en considération que le patient peut avoir pris plusieurs médicaments. L'intoxication aux benzodiazépines en combinaison avec d'autres médications sédatives, de l'alcool ou en présence de pathologie sous-jacente est une situation qui peut mettre la vie du patient en danger.

Symptômes : Un surdosage par benzodiazépines se manifeste habituellement par une inhibition du système nerveux central pouvant aller de la somnolence au coma. Dans les cas légers, les symptômes sont notamment : somnolence, confusion mentale et léthargie. Dans les cas plus graves, et surtout lors de prise simultanée d'autres produits dotés d'un effet inhibiteur sur le système nerveux central ou lors de consommation simultanée d'alcool, il peut se produire des symptômes tels qu'ataxie, hypotension, hypotonie, dépression respiratoire, coma (stade 1 à 3) et, dans de très rares cas, décès du patient.

Lambutrix solution injectable contient les excipients propylène glycol et polyéthylène glycol. Divers effets indésirables, tels que l'hyperosmolalité, l'acidose lactique, la dysfonction rénale (nécrose tubulaire aiguë), l'insuffisance rénale aiguë, la cardiotoxicité (arythmie, hypotension); les troubles du système nerveux central (dépression, coma, convulsions), la dépression respiratoire, la dyspnée, la dysfonction hépatique, la réaction hémolytique (hémolyse intravasculaire) et l'hémoglobininurie ou le dysfonctionnement organique multisystémique, ont été signalés à des doses élevées (500 mg/kg/jour ou plus) ou lors de l'utilisation prolongée du propylène glycol. Une telle exposition peut être atteinte si la dose du produit dépasse substantiellement la dose recommandée, voir rubrique 2 pour la composition.

Les effets indésirables s'inversent généralement après sevrage du propylène glycol et, dans des cas plus sévères suite à une hémodialyse.

Une surveillance médicale est nécessaire.

Des cas de toxicité (par exemple, nécrose tubulaire aiguë) ont également été signalés à des doses élevées du polyéthylène glycol.

Traitement : Un surdosage est principalement traité par des mesures générales de soutien jusqu'à l'élimination du produit. Les signes vitaux et la balance hydrique doivent être attentivement surveillés. Il convient de maintenir une fonction respiratoire adéquate et d'assister la respiration si nécessaire.

Une hypotension est peu vraisemblable, mais elle peut être traitée par noradrénaline.

Le lorazépam est faiblement dialysé.

En cas d'intoxication grave avec coma ou dépression respiratoire, il peut être utile d'utiliser le flumazénil, antagoniste des benzodiazépines. Il faut cependant d'abord se référer à l'information de produit du flumazénil. L'utilisation de cet antidote est contre-indiquée chez les patients sous

antidépresseurs tricycliques, ainsi qu'en cas d'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer des convulsions, et en cas d'anomalies de l'ECG telles qu'un allongement de l'intervalle QRS ou de l'intervalle QT.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : benzodiazépine, anxiolytique; code ATC : N05BA06.

Mécanisme d'action

Le lorazépam est une benzodiazépine. Il possède des propriétés anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, anticonvulsives et myorelaxantes. Le mécanisme d'action exact des benzodiazépines n'est pas encore totalement éclairci. Elles semblent exercer leur activité par différents mécanismes. Les benzodiazépines exercent probablement leurs effets par fixation aux récepteurs spécifiques en différents endroits du système nerveux central. Elles renforcent ainsi l'inhibition synaptique ou présynaptique réalisée par l'intervention de l'acide gamma-aminobutyrique, ou exercent une action directe sur les mécanismes inducteurs des potentiels d'action.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration intramusculaire, le lorazépam est rapidement et presque complètement absorbé. Les pics plasmatiques surviennent environ 60 à 90 minutes après une injection intramusculaire.

Distribution

Après administration par voie intraveineuse, le volume moyen de distribution est d'environ 1,3 litre/kg. Le lorazépam non lié pénètre librement la barrière hémato-encéphalique par diffusion passive. Le lorazépam est lié à environ 92 % aux protéines plasmatiques humaines, à une concentration de lorazépam de 160 ng/ml.

Métabolisme

Le lorazépam est métabolisé par un processus simple en une seule étape en un glucuronide pharmacologiquement inactif. Le risque d'accumulation après des doses répétées est minime, ce qui donne une grande marge de sécurité. La clairance totale du lorazépam après une dose intraveineuse est d'environ 1,0–1,2 ml/min/kg.

Le lorazépam n'a pas de métabolites actifs majeurs.

D'après des études *in vitro*, plusieurs enzymes UGT contribuent à la glucuronidation hépatique du R- et du S-lorazépam. Le R- et le S-lorazépam ont tous deux été glucuronidés par l'UGT2B4, 2B7 et 2B15 ; d'autres enzymes UGT hépatiques et extra-hépatiques ont également métabolisé le R- et le S-lorazépam *in vitro*.

Élimination

Après administration intramusculaire ou intraveineuse, la demi-vie d'élimination du lorazépam non conjugué du plasma humain est d'environ 12 à 16 heures. Après l'administration d'une dose unique de 2 mg et de 4 mg de lorazépam par voie intraveineuse à de petits groupes de sujets sains (n = 6 et n = 7 sujets, respectivement), l'excrétion urinaire cumulée du glucuronide de lorazépam a été estimée à plus de 80 % de la dose.

Populations particulières

Effet de l'âge/Patients pédiatriques

Nouveau-nés (de la naissance à 1 mois) : après l'administration d'une dose unique de 0,05 mg/kg (n = 4) ou de 0,1 mg/kg (n = 6) de lorazépam par voie intraveineuse, la clairance totale moyenne normalisée par rapport au poids corporel a été réduite de 80 % par rapport aux adultes normaux, la demi-vie terminale a été multipliée par 3 et le volume de distribution a diminué de 40 % chez les nouveau-nés atteints d'asphyxie néonatale par rapport aux adultes normaux. L'âge gestationnel de tous les nouveau-nés était de ≥ 37 semaines.

Aucune différence significative liée à l'âge n'a été observée dans la clairance normalisée par rapport au poids corporel chez les enfants, les adolescents et les adultes chez 50 enfants âgés de 2,3 à 17,8 ans. Les analyses pharmacocinétiques de population pour les patients pédiatriques (à l'exception des nouveau-nés) ont également suggéré une pharmacocinétique similaire à celle des adultes.

Effet de l'âge/Patients âgés

Après l'administration de doses uniques de 1,5 à 3 mg de lorazépam par injections intraveineuses, la clairance corporelle totale moyenne du lorazépam a diminué d'environ 20 % chez les sujets âgés par rapport aux adultes plus jeunes.

Effet du sexe

Le sexe n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du lorazépam.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Des études pharmacocinétiques à dose unique chez des patients présentant des degrés d'insuffisance rénale allant de l'altération de la fonction rénale légère à l'insuffisance rénale n'ont fait état d'aucune modification significative de l'absorption, de la clairance ou de l'excrétion du lorazépam. L'hémodialyse n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du lorazépam inchangé, mais a éliminé de manière substantielle le glucuronide inactif du plasma.

Maladie hépatique

Aucune modification de la clairance du lorazépam n'a été rapportée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (c'est-à-dire hépatite, cirrhose alcoolique).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de cancérogénicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque additionnel particulier pour l'homme. Des études conventionnelles de génotoxicité n'ayant pas été menées, aucune donnée n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Polyéthylène glycol 400 (macrogol 400), alcool benzylique, propylène glycol (E1520).

6.2. Incompatibilités

Lambutrix solution injectable ne doit pas être mélangé à d'autres produits, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

12 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C), à l'abri de la lumière et du gel.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes en carton contenant 10 ampoules de 2 ml, contenant 1 ml de solution (Type I glass) avec un système d'ouverture OPC (One Point Cut), marquée d'un point rouge.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les ampoules Lambutrix sont équipées d'un système d'ouverture OPC (One Point Cut) et doivent être ouvertes selon les instructions suivantes :

- Tenir d'une main la partie inférieure de l'ampoule.
- Placer l'autre main sur la partie supérieure de l'ampoule en positionnant le pouce sur le point de couleur et appuyer.

Directives pour la dilution en vue de l'utilisation intraveineuse :

Aspirer dans la seringue la quantité souhaitée de Lambutrix solution injectable; ensuite, aspirer lentement le volume de diluant souhaité. Retirer légèrement le piston de la seringue pour aménager un espace de mélange supplémentaire. Mélanger immédiatement le contenu en faisant prudemment tourner la seringue plusieurs fois jusqu'à obtention d'une solution homogène. Ne pas agiter énergiquement, parce que cela se traduira par la rétention d'air.

Pour la dilution, Lambutrix solution injectable est compatible pendant au moins 1 heure avec les solutions suivantes: eau stérile pour injection, chlorure de sodium pour injection, glucose à 5% pour injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Macure Healthcare Ltd.
62 archlight Building
Triq L-Gharbiel
Is-Swieqi Malta

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE106757

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 janvier 1977.

Date de dernier renouvellement : 17 novembre 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2023

Résumé des Caractéristiques du Produit

BEL 22E06

Date d'approbation : 02/2023

BEL 22E06