

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lambutrix 4 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk ampul bevat 4 mg lorazepam.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ampul met 1 ml oplossing bevat 20,9 mg benzylalcohol 822,6 mg propyleenglycol en 202,05 mg polyethyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie voor intramusculaire of intraveneuze toediening.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Als premedicatie, om angst en de herinnering aan gebeurtenissen geassocieerd met chirurgische en diagnostische ingrepen of chemotherapie te verminderen.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van Lambutrix oplossing voor injectie te rechtvaardigen tijdens de arbeid en de bevalling, met inbegrip van een keizersnede. Het gebruik van dit middel in deze omstandigheden is dan ook niet aanbevolen (zie rubriek 4.6 “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”).

2. Symptomatische verlichting van acute neurotische en psychotische angst (bij voorkeur intraveneuze toediening).
3. De controle van status epilepticus bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen vanaf de leeftijd van 1 maand.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis moet individueel aangepast worden. Bij bejaarde of verzwakte patiënten, of bij patiënten met een verminderde functie van de nieren of de lever of met ernstige cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen, wordt een vermindering van de dosis aanbevolen.

Het wordt aanbevolen alle gelijktijdig toegediende middelen in afzonderlijke spuiten toe te dienen.

1. Premedicatie

Voor een maximaal gunstig effect moet de dosering op het lichaamsgewicht gebaseerd zijn (gebruikelijke dosering: 2-4 mg) en als volgt toegediend worden:

- a) IV: 0,044 mg/kg tot een totaal van 2 mg, 15-20 minuten vóór de geplande ingreep voor een optimaal effect, beoordeeld door de afwezigheid van herinnering.

Deze IV dosis zal volstaan voor sedatie van de meeste volwassen patiënten en mag normaal niet overschreden worden bij patiënten ouder dan 50 jaar. Bij patiënten waarbij een grotere kans op het vergeten van de peri-operatieve gebeurtenis gunstig zou zijn, kunnen hogere doses, tot 0,05 mg/kg met een totale dosis van 4 mg, toegediend worden.

De nodige apparatuur voor het openhouden van de luchtwegen moet onmiddellijk beschikbaar zijn vóór de intraveneuze toediening van Lambutrix oplossing voor injectie.

- b) IM: 0,05 mg/kg tot een maximum van 4 mg, ten minste 2 uur vóór de geplande ingreep voor een optimaal effect, beoordeeld door de afwezigheid van herinnering.

In het geval van een lokale anesthesie en bij diagnostische procedures waarbij de medewerking van de patiënt vereist is, kan het gelijktijdige gebruik van een analgeticum aangewezen zijn.

Bij gelijktijdige toediening met Lambutrix oplossing voor injectie moeten normaal de doses van andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken verminderd worden.

2. Psychiatrie

In acute gevallen van angst, met of zonder psychomotorische agitatie (en afhankelijk van de etiologie, de ernst en het lichaamsgewicht van de patiënt), bedraagt de aanbevolen initiële dosis 2-4 mg IV of IM, d.w.z. 0,05 mg/kg lichaamsgewicht (bij voorkeur intraveneuze toediening). Zo nodig mag de dosis na 2 uur herhaald worden. Zodra de acute symptomatologie onder controle is, moet de patiënt een passende behandeling krijgen voor de onderliggende aandoening.

3. Status epilepticus

Volwassenen: 4 mg intraveneus.

Ouderen: Ouderen kunnen op lagere doses reageren, de helft van de normale dosis voor volwassenen kan voldoende zijn.

Pediatrische patiënten (leeftijd 1 maand en ouder): 0,1 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus. Maximaal 4 mg/dosis.

De injectiesnelheid mag niet meer dan 2 mg/min bedragen.

Als epileptische aanvallen binnen de volgende 10-15 minuten aanhouden, mag dezelfde dosis nog een keer worden geïnjecteerd, maar er mogen niet meer dan 2 doses worden toegediend.

Wijze van toediening

Aangezien Lambutrix oplossing voor injectie enigszins viskeus is, kan een intramusculaire injectie vergemakkelijkt worden door het middel te verdunnen met een gelijk volume van een compatibele oplossing. Lambutrix oplossing voor injectie mag evenwel onverdund diep in een geschikte spiermassa geïnjecteerd worden.

Onmiddellijk vóór een intraveneuze toediening moet Lambutrix oplossing voor injectie verdund worden met een gelijk volume van een compatibele oplossing. Na een passende verdunning kan het middel rechtstreeks in een ader of in de leiding van een bestaand intraveneus infuus worden toegediend. De injectiesnelheid mag niet meer dan 2 mg/min bedragen. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels of verkleuringen. Niet gebruiken indien de oplossing verkleurd is of een neerslag bevat.

Intraveneuze injecties moeten langzaam en met herhaald aspireren worden uitgevoerd. Men dient ervoor te zorgen dat de injectie niet intra-arterieel gebeurt en dat geen perivasculaire extravasatie plaatsvindt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en doeltreffendheid van Lambutrix oplossing voor injectie werd niet vastgesteld bij kinderen, behalve bij status epilepticus, en dit gebruik wordt bijgevolg niet aanbevolen (zie ook rubrieken 4.1, 4.3 en 4.4).

Oudere of 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).

Klinische studies hebben aangetoond dat patiënten ouder dan 50 jaar bij intraveneuze toediening van Lambutrix oplossing voor injectie een diepere en langduriger sedatie kunnen vertonen.

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

Lambutrix oplossing voor injectie is niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie. Als Lambutrix oplossing voor injectie gebruikt wordt bij patiënten met lichte tot matige aandoeningen van de lever of de nieren, moet de laagst mogelijk doeltreffende dosis gebruikt worden aangezien het effect van het middel in die omstandigheden verlengd kan zijn.

Behandelingsduur

Er zijn geen gegevens beschikbaar ter ondersteuning van een langdurig gebruik van Lambutrix oplossing voor injectie.

Een langdurige behandeling met benzodiazepinen moet geleidelijk worden afgebouwd.

4.3 Contra-indicaties

Intra-arteriële toediening. Zoals met andere injecteerbare benzodiazepinen, kan een intra-arteriële injectie oorzaak zijn van een arteriospasmie met gangreen tot gevolg, waarvoor een amputatie vereist kan zijn.

Lambutrix oplossing voor injectie is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- een slaap-apnoesyndroom;
- een ernstige respiratoire insufficiëntie;
- myasthenia gravis;
- een ernstige leverinsufficiëntie;
- een overgevoeligheid voor benzodiazepinen, lorazepam inbegrepen, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Lambutrix oplossing voor injectie is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar, behalve bij de controle van status epilepticus, tenzijwanneer zijn gebruik beperkt is tot zeldzame specifieke indicaties, na beslissing en onder toezicht van een specialist (neuropediater, psychiater).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het verdient aanbeveling dat patiënten behandeld met Lambutrix oplossing voor injectie gedurende 24 uur na de toediening van de laatste dosis onder observatie blijven. Als Lambutrix oplossing voor injectie gebruikt wordt voor korte ingrepen op ambulante basis, moet de patiënt bij zijn ontslag uit het ziekenhuis vergezeld worden door een verantwoordelijke volwassene. Patiënten moeten ervoor gewaarschuwd worden gedurende 24-48 uur na de toediening van het middel geen voertuigen te besturen of activiteiten te ondernemen waarbij maximale aandacht is vereist. Een vermindering van de prestaties kan gedurende langere perioden blijven bestaan bij zeer oude of zeer jonge patiënten, bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, bij stress als gevolg van een chirurgische ingreep of wegens de algemene toestand van

de patiënt. Patiënten moeten er ook voor gewaarschuwd worden dat vroegtijdig lopen (binnen 8 uur na de behandeling met Lambutrix oplossing voor injectie) tot letsels kan leiden als gevolg van vallen.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van Lambutrix oplossing voor injectie te rechtvaardigen bij endoscopische onderzoeken bij ambulante patiënten. Als dergelijke onderzoeken bij opgenomen patiënten worden uitgevoerd, is een adequate observatie in de ontwaakruimte noodzakelijk en de faryngeale reflexactiviteit moet vóór de ingreep verminderd worden door toediening van een adequaat lokaal of regionaal verdovingsmiddel.

Er zijn geen gegevens beschikbaar die het gebruik van Lambutrix oplossing voor injectie bij coma of shock rechtvaardigen.

Lambutrix is niet bestemd voor gebruik als hoofdbehandeling van psychotische of depressieve stoornissen en mag bij depressieve patiënten niet als monotherapie gebruikt worden. Benzodiazepinen kunnen bij depressieve patiënten een ontremmend effect hebben en zelfmoordneigingen vrijmaken. Tijdens een behandeling met benzodiazepinen kan een vooraf bestaande depressie tot uiting komen. Angst kan een symptoom van diverse andere aandoeningen zijn. De mogelijkheid moet worden overwogen dat de klacht verband kan houden met een onderliggende fysieke of psychiatrische aandoening waarvoor een meer specifieke behandeling bestaat.

Zoals met alle geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel remmen, kan het gebruik van benzodiazepinen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie een encefalopathie veroorzaken (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie moeten nauwgezet gevolgd worden en de dosering moet zorgvuldig aangepast worden naargelang hun reacties. Bij deze patiënten kan een lagere dosis volstaan. Dezelfde voorzorgsmaatregelen gelden ook bij oudere of verzwakte patiënten en bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie.

Bij patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD) bestaat het risico op ernstige bijwerkingen.

Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten met acuut nauwehoekglaucoom.

Sommige patiënten hebben tijdens een behandeling met benzodiazepinen bloeddyscrasie ontwikkeld; bij sommigen werd een stijging van de leverenzymen waargenomen. Indien een langdurige behandeling klinisch noodzakelijk wordt geacht, zijn regelmatige bloed- en leverfunctieonderzoeken aanbevolen.

Een behandeling met benzodiazepinen kan gepaard gaan met een verminderd geheugen of met een voorbijgaande anterograde amnesie. Dit effect kan nuttig zijn als Lambutrix oplossing voor injectie als premedicatie gebruikt wordt.

Hoewel tijdens een behandeling met benzodiazepinen hypotensie slechts zelden voorkomt, is bij de behandeling van patiënten bij wie een arteriële bloeddrukdaling tot cardiovasculaire of cerebrovasculaire complicaties zou kunnen leiden, toch de nodige omzichtigheid vereist. Dit is vooral belangrijk bij oudere patiënten.

Gelijktijdig gebruik van lorazepam met opioïden kan sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden tot gevolg hebben. Vanwege die risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepinen of geneesmiddelen verwant met opioïden worden voorbehouden aan patiënten voor wie geen andere behandelingsopties mogelijk zijn. Als de beslissing is genomen om lorazepam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn (zie ook algemene doseringsaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit kader wordt het ten zeerste aanbevolen om de patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) te informeren om waakzaam te zijn op dergelijke symptomen (zie rubriek 4.5).

Er bestaat een verhoogd risico op respiratoire depressie, in het bijzonder bij kinderen, in geval van herhaalde toediening van lorazepam.

Ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties werden gerapporteerd na gebruik van benzodiazepinen. Gevallen van angio-oedeem met effect op de tong, de glottis en de larynx werden gerapporteerd bij patiënten na een eerste toediening of na herhaalde toediening van benzodiazepinen.

Enkele patiënten die benzodiazepinen namen, vertoonden bijkomende symptomen zoals dyspnee, occlusie van de keel, misselijkheid en braken.

Enkele patiënten moesten een medische spoedbehandeling ondergaan.

Indien het angio-oedeem effect heeft op de tong, de glottis of de larynx kan een obstructie van de ademhalingswegen ontstaan die mogelijk fataal is.

Patiënten die een angio-oedeem ontwikkeld hebben na een behandeling met benzodiazepinen mogen deze nooit meer innemen.

Geneesmiddelenmisbruik en afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepinen kan tot lichamelijke en psychische afhankelijkheid leiden.

Als Lambutrix oplossing voor injectie in de aangepaste doses en gedurende een korte periode gebruikt wordt is het risico op afhankelijkheid klein. Dit risico neemt toe met hogere dosissen en een langere behandelingsduur. Het is groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholisme of geneesmiddelenmisbruik en bij patiënten met uitgesproken persoonlijkheidsstoornissen. Om die reden dient het gebruik van Lambutrix oplossing voor injectie vermeden te worden bij patiënten die aan alcohol- of geneesmiddelafhankelijkheid lijden.

In geval van lichamelijke afhankelijkheid kan een plotse stopzetting van de behandeling gepaard gaan met ontwenningverschijnselen (zie rubriek 4.8).

Ontwenningverschijnselen, en vooral de meer ernstige, komen vaker voor bij patiënten die gedurende een lange periode met hoge doses werden behandeld. Ontwenningverschijnselen zijn nochtans ook gemeld na de stopzetting van een voortgezette behandeling met benzodiazepinen in therapeutische doses, vooral als de behandeling plots gestaakt wordt. Aangezien het risico op ontwenning-/reboundverschijnselen groter is als de behandeling abrupt wordt stopgezet, dient de behandeling geleidelijk afgebouwd te worden.

Oudere en verzwakte patiënten

Zoals met elke premedicatie is uiterste voorzichtigheid vereist bij toediening van Lambutrix oplossing voor injectie aan bejaarden of zwaar verzwakte patiënten en aan patiënten met een beperkte longreserve, wegens de mogelijkheid van apnoe en/of hypoxische hartstilstand. Reanimatie-uitrusting voor ventilatieassistentie moet snel beschikbaar zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van lorazepam 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 en wijze van toediening).

Pediatrie patiënten

Epileptische activiteit en myoclonus werden waargenomen na toediening van injecteerbaar lorazepam, in het bijzonder bij pasgeborenen met een zeer laag geboortegewicht.

Lambutrix oplossing voor injectie bevat benzylalcohol, polyethyleenglycol en propyleenglycol (zie rubriek 4.4 'Informatie over hulpstoffen').

Pediatrie patiënten kunnen een gevoeligheid vertonen voor benzylalcohol, polyethyleenglycol (Macrogol) of propyleenglycol, de hulpstoffen van Lambutrix oplossing voor injectie (zie rubriek 6.1

en 4.3). Hoewel normale therapeutische dosissen van Lambutrix oplossing voor injectie slechts zeer geringe hoeveelheden van deze bestanddelen bevatten, kunnen prematuren en zuigelingen met een laag geboortegewicht, evenals pediatrie patiënten behandeld met hoge dosissen van deze stoffen mogelijk gevoeliger zijn voor het ontwikkelen van toxiciteit.

Informatie over hulpstoffen

Propyleenglycol

Lambutrix oplossing voor injectie bevat propyleenglycol (zie rubriek 2).

Het is noodzakelijk patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie die ≥ 50 mg/kg/dag propyleenglycol krijgen, medisch te controleren, waaronder meting van de osmolaire en/of aniongap. Er is melding gemaakt van diverse bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie.

Langdurige toediening van producten die propyleenglycol bevatten, evenals gelijktijdige toediening met andere substraten van alcoholdehydrogenase (bijv. ethanol), verhogen het risico op accumulatie van propyleenglycol en toxiciteit, vooral bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

De populatie met aanleg voor accumulatie van propyleenglycol en de daarmee samenhangende mogelijke bijwerkingen zijn onder meer patiënten met een verstoord alcohol- en aldehydedehydrogenase-enzymstelsel, waaronder pediatrie patiënten jonger dan 5 jaar, zwangere vrouwen, patiënten met ernstige nier- of leverziekte en degenen die worden behandeld met disulfiram of metronidazol.

Dosissen propyleenglycol van ≥ 1 mg/kg/dag kunnen ernstige bijwerkingen teweegbrengen bij pasgeborenen; dosissen van ≥ 50 mg/kg/dag kunnen bijwerkingen teweegbrengen bij kinderen jonger dan 5 jaar, in het bijzonder als de baby of het kind andere geneesmiddelen krijgt die propyleenglycol of alcohol bevatten.

Toediening van ≥ 50 mg/kg/dag propyleenglycol aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven dient alleen van geval tot geval te worden overwogen. Lambutrix oplossing voor injectie mag echter niet worden gegeven aan moeders die borstvoeding geven. (zie rubriek 4.6).

Benzylalcohol

Lambutrix oplossing voor injectie bevat benzylalcohol (zie rubriek 2). Het bewaarmiddel benzylalcohol kan overgevoeligheidsreacties uitlokken. Intraveneuze toediening van benzylalcohol werd geassocieerd met ernstige bijwerkingen en sterfgevallen bij pediatrie patiënten inclusief pasgeborenen ("gaspingsyndroom").

Hoewel normale therapeutische doses van dit product gewoonlijk hoeveelheden benzylalcohol afgeven die aanzienlijk lager zijn dan de doses die worden gemeld in verband met het 'gaspingsyndroom', is de minimale concentratie benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden niet gekend. Premature neonaten en neonaten met een laag geboortegewicht hebben meer kans om toxiciteit te ontwikkelen. Formuleringen die benzylalcohol bevatten dienen niet langer dan 1 week te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 3 jaar, tenzij noodzakelijk. Indien het gebruik van Lambutrix oplossing voor injectie noodzakelijk is, is het belangrijk om rekening te houden met de gecombineerde dagelijkse metabole belasting van benzylalcohol uit alle bronnen, vooral bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, evenals bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Polyethyleenglycol

Lambutrix oplossing voor injectie bevat polyethyleenglycol (zie rubriek 2). Er zijn meldingen geweest van toxiciteit van polyethyleenglycol (bv. acute tubulaire necrose) tijdens toediening van Lambutrix oplossing voor injectie, ook bij hogere dan aanbevolen doses.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Benzodiazepinen, met inbegrip van lorazepam oplossing voor injectie, geven aanleiding tot bijkomende centraal dempende effecten, met inbegrip van respiratoire depressie, als ze gelijktijdig toegediend worden met alcohol of met andere middelen die het centrale zenuwstelsel remmen, zoals barbituraten, antipsychotica, sedativa/hypnotica, anxiolytica, antidepressiva, narcotische analgetica, sederende antihistaminica, anti-epileptica en anaesthetica (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of geneesmiddelen verwant aan opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden, vanwege het additieve onderdrukkende effect op het centrale zenuwstelsel. De dosering en de duur van het gelijktijdige gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Gevalen van apnoe, coma, bradycardie, hartstilstand en overlijden werden gemeld wanneer lorazepam en haloperidol gelijktijdig toegediend werden, vooral bij patiënten met een deficiënte klinische toestand. Bij gelijktijdig gebruik van scopolamine en Lambutrix oplossing voor injectie werd een verhoogde incidentie van sedatie, hallucinaties en irrationeel gedrag gemeld.

Er werden gevallen gemeld van uitgesproken sedatie, overmatige speekselvloed, ataxie en zelden overlijden na gelijktijdige toediening van lorazepam en clozapine.

Valproïnezuur en probenecide kunnen de conjugatie van lorazepam met glucuronzuur remmen, waardoor een verlaging van de dosis nodig kan zijn.

Theofylline is een antagonist van de benzodiazepinen.

De glucuronidatie van lorazepam kan versneld worden door orale contraceptiva, met als gevolg een verhoogde klaring van lorazepam. Het kan nodig zijn de dosis lorazepam te verhogen bij patiënten die gelijktijdig orale contraceptiva gebruiken.

Aangezien de tolerantie voor alcohol en andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken verminderd is bij behandeling met Lambutrix oplossing voor injectie, moeten patiënten aanbevolen worden deze producten te vermijden of in geringe dosis te gebruiken. Alcoholische dranken mogen gedurende ten minste 24 tot 48 uur na de toediening van Lambutrix oplossing voor injectie niet gebruikt worden wegens de toegevoegde effecten van benzodiazepinen in het algemeen op de onderdrukking van het centrale zenuwstelsel.

Er werden tijdens een behandeling met Lambutrix oplossing voor injectie geen interacties met laboratoriumtesten waargenomen of gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Rekening houdend met de beschikbare klinische gegevens, wordt er verondersteld dat benzodiazepinen ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken wanneer ze tijdens de zwangerschap worden toegediend.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Lambutrix oplossing voor injectie mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, vooral niet in het eerste en het laatste trimester tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met lorazepam noodzakelijk maakt.

Als het geneesmiddel voorgeschreven wordt aan een vrouw van vruchtbare leeftijd, moet ze erop gewezen worden dat ze haar arts moet contacteren om de behandeling stop te zetten als ze zwanger wil worden of vermoedt zwanger te zijn.

Stalen van navelstrengbloed tonen aan dat benzodiazepinen en hun glucuronidemetabolieten de placenta passeren. Er is gemeld dat zuigelingen geboren van moeders die gedurende verscheidene weken of langer vóór de bevalling benzodiazepinen hebben gekregen, in de postnatale periode

ontwenningverschijnselen kunnen vertonen. Er is eveneens gemeld dat zuigelingen 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, voedingsproblemen en een verminderde metabolische reactie op lage temperaturen.

Bij pasgeborenen 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 pasgeborenen tot gevolg.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de verloskundige veiligheid van Lambutrix oplossing voor injectie, met inbegrip van het gebruik bij een keizersnede. Dit gebruik wordt dan ook niet aanbevolen.

Lambutrix oplossing voor injectie bevat benzylalcohol en propyleenglycol (zie rubriek 4.4 'Informatie over hulpstoffen'). Benzylalcohol kan de placenta passeren. Er is niet aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, maar propyleenglycol kan wel de foetus bereiken. Toediening van ≥ 50 mg/kg/dag propyleenglycol aan zwangere vrouwen dient alleen van geval tot geval te worden overwogen.

Borstvoeding

Er zijn aanwijzingen dat lorazepam in farmacologisch kleine hoeveelheden in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er moet beslist worden om ofwel de borstvoeding te onderbreken ofwel de behandeling met Lambutrix oplossing voor injectie te onderbreken/staken, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Lambutrix oplossing voor injectie bevat benzylalcohol en propyleenglycol (zie rubriek 4.4 'Informatie over hulpstoffen'). Benzylalcohol aanwezig in maternaal serum komt waarschijnlijk in de moedermelk terecht en kan oraal worden opgenomen door een kind dat borstvoeding krijgt. Er is niet aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, maar propyleenglycol gaat over in de moedermelk en kan via de mond worden opgenomen door een zuigeling die borstvoeding krijgt. Toediening van ≥ 50 mg/kg/dag propyleenglycol aan vrouwen die borstvoeding geven dient alleen van geval tot geval te worden overwogen. Lambutrix oplossing voor injectie mag echter niet worden gegeven aan moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar omtrent het potentiële effect van Lambutrix oplossing voor injectie op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Net zoals alle patiënten die geneesmiddelen met een remmend effect op het centrale zenuwstelsel gebruiken moeten patiënten die lorazepam gebruiken ervoor gewaarschuwd worden dat ze geen gevaarlijke machines mogen bedienen of voertuigen mogen besturen tot vast staat dat ze niet slaperig of duizelig worden ten gevolge van Lambutrix oplossing voor injectie.

Patiënten moeten ervoor gewaarschuwd worden gedurende 24 tot 48 uur na de toediening van het middel geen voertuigen te besturen of activiteiten te ondernemen waarbij maximale aandacht is vereist. Een vermindering van de prestaties kan gedurende langere perioden blijven bestaan bij zeer oude of zeer jonge patiënten, bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, bij stress als gevolg van een chirurgische ingreep of wegens de algemene toestand van de patiënt.

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.

De gemelde incidenties zijn afhankelijk van de dosis, de toedieningsweg en het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

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

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

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

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Onbepaalde frequentie: kan niet worden ingeschat op basis van de beschikbare gegevens.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden : bloeddyscrasie.

Immuunsysteemaandoeningen:

Onbepaalde frequentie: angio-oedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms: verandering in de eetlust.

Psychiatrische stoornissen:

Soms: verwardheid, depressie, emotionele vervlakking, slaapstoornissen, verandering in het libido, verminderde oplettendheid;

Zelden: paradoxale reacties.

Tijdens een behandeling met benzodiazepinen werden soms paradoxale reacties zoals agitatie, rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, waangedachten, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen en onaangepast gedrag gemeld. Dergelijke reacties komen eerder voor bij kinderen en bij bejaarde personen.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: slaperigheid overdag, duizeligheid, ataxie;

Soms: hoofdpijn;

Zelden: tijdelijke anterograde amnesie of geheugenstoornis.

Oogaandoeningen:

Soms: gezichtsstoornissen.

Hart- en bloedvataandoeningen:

zelden: hypotensie.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Soms: misselijkheid, gastro-intestinale symptomen.

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: abnormale leverfunctietesten.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: huidreacties.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: spierzwakte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: vermoeidheid.

Na intramusculaire toediening: pijn, branderig gevoel en roodheid op de plaats van de injectie.

Na intraveneuze toediening: lokale flebitis, pijn tijdens de periode onmiddellijk na de injectie en roodheid tijdens de observatieperiode van 24 uur.

1,6% van de patiënten meldden pijn onmiddellijk na de injectie, terwijl 0,5% van de patiënten pijn 24 uur na de injectie meldden.

Een intra-arteriële injectie kan tot arteriospasmen leiden, mogelijk gaande tot gangreen waarvoor een amputatie noodzakelijk kan zijn (zie rubriek 4.3).

Een zeker verlies van doeltreffendheid van het sedatieve en hypnotische effect van benzodiazepinen kan optreden na een herhaald gebruik gedurende meerdere weken.

Tolerantie voor de effecten van benzodiazepinen kan optreden na herhaald gebruik.

Bij patiënten onder zware sedatie kan zich een partiële obstructie van de luchtwegen voordoen. Intraveneuze toediening van Lambutrix oplossing voor injectie, alleen en aan een hogere dosis dan aanbevolen of aan de aanbevolen dosis samen met andere middelen gebruikt tijdens de anesthesie, kan een uitgesproken sedatie veroorzaken. De nodige apparatuur voor het openhouden van de luchtwegen en het ondersteunen van de ademhaling/ventilatie moet dan ook beschikbaar zijn en moet zo nodig gebruikt worden.

Gevallen van mogelijke propyleenglycol/polyethyleenglycoltoxiciteit (bijv. lactaatacidose, hyperosmolaliteit, hypotensie) en mogelijke polyethyleenglycoltoxiciteit (bijv. acute tubulusnecrose) werden gemeld bij toediening van lorazepam voor injectie in hogere dan de aanbevolen doses.

De kans dat deze symptomen optreden is groter bij patiënten met een nierinsufficiëntie en bij pediatrie patiënten (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelenmisbruik en afhankelijkheid (zie rubriek 4.4)

Ontwenningssverschijnselen die werden gemeld na stopzetting van een behandeling met benzodiazepinen zijn ondermeer: hoofdpijn, spierpijn, angst, spanning, depressie, slapeloosheid, agitatie, verwardheid, prikkelbaarheid, zweten en reboundverschijnselen waarbij de symptomen die aanleiding gaven tot de behandeling met benzodiazepinen in versterkte mate terugkeren. Het kan moeilijk zijn om deze symptomen te onderscheiden van de oorspronkelijke symptomen waarvoor het product werd voorgeschreven.

In ernstige gevallen kunnen volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, oorsuizing, gevoelloosheid en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact, onwillekeurige bewegingen, braken, hallucinaties en convulsies. Convulsies kunnen vaker voorkomen bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de drempel voor convulsies verlagen, zoals antidepressiva.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Bij behandeling van overdosering met gelijk welk geneesmiddel moet men er telkens rekening mee houden dat de patiënt verschillende geneesmiddelen kan hebben ingenomen. Een intoxicatie met benzodiazepinen in combinatie met andere sedatieve geneesmiddelen of alcohol, of in aanwezigheid van een onderliggende pathologie kan het leven van de patiënt in gevaar brengen.

Symptomen: Overdosering met benzodiazepinen uit zich gewoonlijk in een demping van het centrale zenuwstelsel, mogelijk gaande van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen bestaan de symptomen ondermeer uit slaperigheid, mentale verwardheid en lethargie. In meer ernstige gevallen, en vooral bij gelijktijdige inname van andere producten met een remmend effect op het centrale zenuwstelsel of van alcohol, kunnen symptomen optreden zoals ataxie, hypotensie, hypotonie, respiratoire depressie, coma (stadium 1 tot 3) en, zeer zelden, het overlijden van de patiënt.

Lambutrix oplossing voor injectie bevat de hulpstoffen propyleenglycol en polyethyleenglycol. Er is melding gemaakt van uiteenlopende bijwerkingen bij hoge doses (500 mg/kg/dag of meer) of langdurig gebruik van propyleenglycol, zoals hyperosmolaliteit, melkzuuracidose; gestoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen; cardiotoxiciteit (aritmie, hypotensie); stoornissen van het centrale zenuwstelsel (depressie, coma, toevallen); respiratoire depressie, dyspneu; gestoorde leverfunctie; hemolytische reactie (intravasculaire hemolyse) en hemoglobinurie; of multiorgaanfalen. Een dergelijke blootstelling kan worden bereikt als de dosis van het product de aanbevolen dosis aanzienlijk overschrijdt, zie rubriek 2 voor de samenstelling.

Bijwerkingen zijn doorgaans reversibel na afbouwen van propyleenglycol en, in ernstigere gevallen, na hemodialyse.

Medische controle is noodzakelijk.

Er zijn ook meldingen van toxiciteit (bijv. acute tubulusnecrose) bij hoge doses polyethyleenglycol.

Behandeling: De behandeling van een overdosering is vooral algemeen ondersteunend totdat het geneesmiddel geëlimineerd is. Vitale tekenen en de vochtbalans dienen zorgvuldig gevolgd te worden. Een adequate respiratoire functie moet gehandhaafd worden en zo nodig moet de ademhaling ondersteund worden.

Hypotensie is weinig waarschijnlijk maar kan met noradrenaline behandeld worden.

Lorazepam wordt in geringe mate gedialyseerd.

Bij een ernstige intoxicatie met coma of ademhalingsdepressie kan het nuttig zijn om flumazenil, een benzodiazepine-antagonist, te gebruiken. Men dient wel eerst de productinformatie van flumazenil te lezen. Het gebruik van dit antidotum is niet aangewezen bij patiënten die tricyclische antidepressiva gebruiken, alsook in geval van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken, en in geval van abnormale ECG zoals bij een verlenging van het QRS of het QT interval.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepine, anxiolyticum; ATC code: N05BA06.

Werkingsmechanisme:

Lorazepam is een benzodiazepine. Het heeft anxiolytische, sedatieve, hypnotische, anticonvulsieve en spierontspannende 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 effecten waarschijnlijk uit door binding aan specifieke receptoren op verschillende plaatsen in het centrale 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 intramusculaire toediening snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. De piekconcentraties in het plasma ontstaan ongeveer 60 tot 90 minuten na intramusculaire toediening.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume ongeveer 1,3 liter/kg. Niet-gebonden lorazepam passeert de bloedhersenbarrière onbelemmerd via passieve diffusie. Lorazepam is bij mensen, bij een concentratie van 160 ng/ml, voor ongeveer 92% gebonden aan plasma-eiwitten.

Metabolisme

Lorazepam wordt door een eenvoudig proces, bestaande uit één stap, gemetaboliseerd tot een farmacologisch inactief glucuronide. Er bestaat een minimaal risico op accumulatie na herhaalde doses, hetgeen een brede veiligheidsmarge geeft. De totale klaring van lorazepam is na intraveneuze dosis ongeveer 1,0-1,2 ml/min/kg..

Lorazepam heeft geen belangrijke actieve metabolieten.

Gebaseerd op in-vitro-onderzoek dragen meerdere UGT-enzymen bij aan de hepatische glucuronidering van R- en S-lorazepam. Zowel R- als S-lorazepam werd geglucuronideerd door UGT2B4, UGT2B7 en UGT2B15; er waren ook andere hepatische en extrahepatische UGT-enzymen die zowel R- als S-lorazepam *in-vitro* metaboliseerden.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van ongeconjugerd lorazepam in het menselijk plasma bedraagt na een intramusculaire of intraveneuze toediening ongeveer 12 à 16 uur. Na een enkelvoudige, intraveneuze dosis lorazepam van 2 mg en 4 mg aan kleine groepen gezonde proefpersonen (respectievelijk n=6 en n=7 proefpersonen) werd de cumulatieve uitscheiding van lorazepamglucuronide in de urine geschat op meer dan 80% van de dosis.

Specifieke populaties

Effect van leeftijd / Kinderen

Pasgeborenen (geboorte tot 1 maand oud): na een enkelvoudige, intraveneuze dosis lorazepam van 0,05 mg/kg (n=4) of 0,1 mg/kg (n=6) was de gemiddelde totale klaring, genormaliseerd naar lichaamsgewicht, met 80% verlaagd ten opzichte van normale volwassenen, de terminale halfwaardetijd met een factor 3 verlengd en het distributievolume bij pasgeborenen met neonatale asfyxie met 40% verlaagd ten opzichte van normale volwassenen. Alle pasgeborenen werden geboren na een zwangerschapsduur van ≥ 37 weken.

Er was geen significant leeftijdsafhankelijk verschil in naar lichaamsgewicht genormaliseerde klaring bij kinderen, adolescenten en volwassenen, volgens waarnemingen bij 50 kinderen in de leeftijd van 2,3-17,8 jaar. Farmacokinetische populatieanalyses voor kinderen (pasgeborenen uitgezonderd) wijzen ook op een vergelijkbare farmacokinetiek bij volwassenen.

Effect van leeftijd / Ouderen

Na enkelvoudige, intraveneuze doses lorazepam injectievloeistof van 1,5 tot 3 mg was de gemiddelde totale lichaamsklaring van lorazepam bij oudere proefpersonen met ongeveer 20% verlaagd ten opzichte van jongere volwassenen.

Effect van geslacht

Het geslacht heeft geen effect op de farmacokinetiek van lorazepam.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Rapporten van farmacokinetische onderzoeken met enkelvoudige doses bij patiënten met verschillende graden van nierinsufficiëntie, variërend van een licht verminderde nierfunctie tot nierfalen, melden dat er geen significante veranderingen werden gevonden in de absorptie, klaring of uitscheiding van

lorazepam. Hemodialyse had geen significant effect op de farmacokinetiek van intact lorazepam, maar verwijderde het inactieve glucuronide substantieel uit het plasma.

Leverziekte

Er is geen verandering in de klaring van lorazepam gemeld bij patiënten met een licht tot matig verstoorde leverfunctie (d.w.z. hepatitis, alcoholcirrose).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er werden geen conventionele genotoxiciteitstudies uitgevoerd, waardoor geen gegevens beschikbaar zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polyethyleenglycol 400 (macrogol 400), benzylalcohol, propyleenglycol (E1520).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Lambutrix oplossing voor injectie mag niet gemengd worden met andere producten, behalve de producten vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

12 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C), ter bescherming tegen licht en vorst.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen dozen met 10 ampullen van 2 ml (Type I glas), voorzien van een openingssysteem OPC (One Point Cut), zichtbaar door een rode markering, en met 1 ml oplossing.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De ampullen Lambutrix zijn voorzien van een openingssysteem OPC (One Point Cut) en moeten volgens de onderstaande aanwijzingen geopend worden:

- Houd met één hand het onderste deel van de ampulle vast.
- Plaats de andere hand op het bovenste deel van de ampulle met de duim op het gekleurde deel en duw.

Richtlijnen voor verdunning voor intraveneus gebruik:

De gewenste hoeveelheid Lambutrix oplossing voor injectie in de spuit opzuigen; vervolgens langzaam het gewenste volume verdunningsmiddel opzuigen. De zuiger van de spuit lichtjes terugtrekken om een bijkomende mengruimte te voorzien. De inhoud onmiddellijk mengen door de spuit herhaaldelijk voorzichtig te draaien tot een homogene oplossing is ontstaan. Niet krachtig schudden aangezien dit zal leiden tot het vasthouden van lucht.

Voor de verdunning is Lambutrix oplossing voor injectie gedurende ten minste 1 uur compatibel met de volgende oplossingen: steriel water voor injectie, natriumchloride voor injectie, 5% glucose voor injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

BE106757

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 januari 1977.
Datum van laatste verlenging: 17 november 2008.

10.DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2023

Datum van goedkeuring: