

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lorazepam Macure 4 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 4 mg lorazepam. Elke ampul met 1 ml bevat 4 mg lorazepam.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml bevat 21 mg benzylalcohol, 840 mg propyleenglycol en 189 mg polyethyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Een heldere, kleurloze of bijna kleurloze hypertonische oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Lorazepam Macure is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 jaar of ouder:

- Als premedicatie, voorafgaand aan chirurgische procedures of voorafgaand aan diagnostische procedures.
- Voor symptomatische behandeling van pathologische angst en spanning bij patiënten die om wat voor reden dan ook geen orale geneesmiddelen kunnen gebruiken.

Lorazepam Macure is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen in de leeftijd van 1 maand of ouder:

- Voor het onder controle brengen van status epilepticus.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Premedicatie

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

a) i.v. toediening:

Voor een optimaal effect moeten doses van 0,044 mg/kg tot een maximum van totaal 2 mg worden gebruikt, 15-20 minuten vóór de procedure.

Deze dosis (i.v. toegediend) zal volstaan voor sedatie van de meeste volwassen patiënten en mag normaal niet overschreden worden bij patiënten ouder dan 50 jaar.

Hogere doses, tot 0,05 mg/kg met een maximum van totaal 4 mg, kunnen worden toegediend.

De nodige apparatuur voor het openhouden van de luchtwegen moet onmiddellijk beschikbaar zijn alvorens met de intraveneuze toediening van Lorazepam Macure wordt begonnen.

b) i.m. toediening:

Het optimale effect wordt bereikt bij toediening van 0,05 mg/kg tot een maximum van 4 mg, ten minste 2 uur vóór de verwachte procedure. De dosis wordt individueel aangepast.

Bij patiënten met ernstige respiratoire of cardiovasculaire aandoeningen, wordt een vermindering van de dosis aanbevolen.

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

Bij gelijktijdige toediening van middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, moet de dosis worden verminderd.

Lorazepam Macure mag niet met andere geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Symptomatische behandeling van pathologische angst en spanning bij patiënten die om wat voor reden dan ook geen orale geneesmiddelen kunnen gebruiken

De aanbevolen initiële dosis bedraagt 2-4 mg i.v. of i.m. d.w.z. 0,05 mg/kg (intraveneuze toediening heeft de voorkeur).

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.

Het gebruik van lorazepamtabletten kan overwogen worden als verdere behandeling met benzodiazepinen vereist is.

Status epilepticus

Volwassenen: 4 mg intraveneus.

Ouderen: Ouderen reageren mogelijk op een verlaagde dosis. De helft van de normale doses voor volwassenen kan voldoende zijn.

Pediatrie patiënten (leeftijd van 1 maand en ouder)

0,1 mg/kg intraveneus. Maximum 4 mg/dosis.

De infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 2 mg/min.

Als de aanval langer dan 10-15 minuten aanhoudt, kan de arts besluiten nog een dosis toe te dienen. Er mogen maximaal 2 doses worden toegediend.

Vanwege het mogelijke risico op toxiciteit door accumulatie van hulpstoffen mag de maximale dosis van Lorazepam Macure niet binnen 24 uur worden herhaald bij kinderen die jonger zijn dan 5 jaar (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten

Lorazepam Macure is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar, met uitzondering van de indicatie status epilepticus, waarvoor het gecontra-indiceerd is bij neonaten (zie rubriek 4.1, 4.3 en 4.4).

Gebruik bij ouderen en verzwakte patiënten

Verlaag de startdosis voor ouderen en verzwakte patiënten met ongeveer 50% en pas de dosering aan zoals nodig is en verdragen wordt (zie rubriek 4.4).

Klinische studies hebben aangetoond dat patiënten ouder dan 50 jaar een diepere en langdurigere sedatie vertonen wanneer lorazepam intraveneus wordt toegediend.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Lorazepam Macure is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Wanneer Lorazepam Macure wordt gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie of milde tot matige leverinsufficiëntie wordt een startdosis van 0,05 mg/kg (maar niet meer dan 2 mg) aanbevolen.

Wijze van toediening

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De behandeling moet plaatsvinden in een omgeving waarin cardiorespiratoire monitoring mogelijk is en reanimatie-uitrusting beschikbaar is. Dit is met name belangrijk bij zuigelingen en ouderen. Zie rubriek 4.4.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Lorazepam Macure mag niet intra-arterieel worden toegediend. Evenals bij andere injecteerbare benzodiazepinen, kan een intra-arteriële injectie een arteriospasme veroorzaken die gangreen tot gevolg heeft en waarvoor een amputatie noodzakelijk kan zijn.

Lorazepam Macure is tevens gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- een slaap-apneusyndroom
- ernstige respiratoire insufficiëntie
- een bekende overgevoeligheid voor benzodiazepinen
- myasthenia gravis
- ernstige leverinsufficiëntie.

Lorazepam Macure is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar, met uitzondering van de indicatie status epilepticus, waarvoor het gecontra-indiceerd is bij neonaten.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intraveneus gebruik

Voor intraveneus gebruik moet lorazepam verdund worden met een gelijke hoeveelheid van een compatibel verdunningsmiddel (zie rubriek 6.6).

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.

Alcohol

Aangezien de tolerantie voor alcohol en andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken bij behandeling met lorazepam verminderd is, moet patiënten aanbevolen worden geen Lorazepam Macure te gebruiken of een verminderde dosis te gebruiken.

Alcoholische dranken mogen gedurende ten minste 24 tot 48 uur na de toediening van Lorazepam Macure niet worden gebruikt wegens de additieve effecten op de onderdrukking van het centraal zenuwstelsel met benzodiazepinen in het algemeen.

Vermindering reactievermogen/prestaties

Het verdient aanbeveling dat patiënten behandeld met lorazepam gedurende 24 uur na de toediening van de laatste dosis onder observatie blijven.

Als lorazepam gebruikt wordt voor korte procedures op ambulante basis, moet de patiënt bij zijn ontslag uit het centrum vergezeld worden door een verantwoordelijke volwassene.

Patiënten moeten ervoor gewaarschuwd worden gedurende 24-48 uur na de toediening geen voertuigen te besturen of activiteiten te ondernemen waarbij aandacht is vereist.

Een vermindering van de prestaties kan gedurende langere perioden blijven bestaan als gevolg van de hoge leeftijd van de patiënt, gelijktijdig gebruik van andere middelen, stress als gevolg van chirurgie of de algemene toestand van de patiënt. Patiënten moeten er ook voor gewaarschuwd worden dat

vroegtijdig lopen (binnen 8 uur na de behandeling met lorazepam) kan leiden tot letsel als gevolg van vallen.

Endoscopische procedures

Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van lorazepam te rechtvaardigen bij endoscopische procedures bij ambulante patiënten.

Als deze procedures bij opgenomen patiënten worden uitgevoerd, is een adequate observatie in een recovery room noodzakelijk en moet de faryngeale reflexactiviteit vóór de procedure verminderd worden door middel van lokale anesthesie.

Coma/shock

Er zijn geen gegevens die het gebruik van lorazepam bij coma of shock kunnen rechtvaardigen.

Gelijktijdig gebruik met scopolamine

Gelijktijdig gebruik van scopolamine wordt niet aanbevolen omdat deze combinatie tot een verhoogde incidentie van sedatie, hallucinaties en irrationeel gedrag kan leiden.

Status epilepticus

Voorzichtigheid is noodzakelijk bij toediening van lorazepam aan patiënten met status epilepticus, vooral patiënten die andere middelen hebben gekregen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken of patiënten die ernstig ziek zijn.

De mogelijkheid van ademhalingsstilstand of van een gedeeltelijke obstructie van de luchtwegen moet worden overwogen. Adequate reanimatie-uitrusting moet beschikbaar zijn.

Psychotische of depressieve stoornissen

Lorazepam is niet bestemd voor hoofdbehandeling van psychotische of depressieve stoornissen, en het mag bij depressieve patiënten niet als monotherapie worden gebruikt.

Benzodiazepinen kunnen bij depressieve patiënten een ontremmend effect hebben en zelfmoordneigingen vrijmaken.

Langdurig gebruik van lorazepam

Er zijn geen gegevens ter ondersteuning van een langdurig gebruik van lorazepam.

Sommige patiënten hebben tijdens behandeling met benzodiazepinen bloeddyscrasie ontwikkeld; bij sommigen werd een stijging van de waarden van de leverenzymen waargenomen.

Als een langdurige behandeling klinisch noodzakelijk wordt geacht, zijn regelmatige bloed- en leverfunctieonderzoeken aanbevolen.

Een langdurige behandeling met benzodiazepinen moet geleidelijk worden afgebouwd.

Tolerantie

Een zeker verlies van werkzaamheid 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 (zie rubriek 4.8).

Nier- of leverinsufficiëntie

Lorazepam wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie. Als lorazepam wordt gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie of lichte tot matige leverinsufficiëntie, moet de laagste doeltreffende dosis worden gebruikt aangezien de duur van het effect van het middel in die omstandigheden verlengd kan zijn. Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie moeten nauwgezet worden gevolgd.

Deze zelfde voorzorgsmaatregelen gelden ook bij ouderen of verzwakte patiënten en bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie.

Acuut nauwe-kamerhoekglaucoom

Voorzichtigheid is noodzakelijk bij de behandeling van patiënten met acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.

Paradoxe reacties

Angst kan een symptoom zijn van diverse andere aandoeningen. De mogelijkheid moet worden overwogen dat de klacht verband kan houden met een onderliggende fysieke of psychiatrische aandoening waarvoor een meer specifieke behandeling beschikbaar is.

Tijdens behandeling met benzodiazepinen werden soms paradoxale reacties gemeld zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanhoop, woede-aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen en ongepast gedrag. Dergelijke reacties zijn meer te verwachten bij kinderen en bij ouderen. Als deze reacties optreden, dient de behandeling met het geneesmiddel te worden stopgezet.

Hypotensie

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

Proximale gastro-intestinale aandoening

Bij ratten die gedurende meer dan een jaar met lorazepam werden behandeld in een dosis van 6 mg/kg/dag, werd een dilatatie van de slokdarm waargenomen. De dosis zonder effect bedroeg 1,25 mg/kg/dag (ongeveer 6 maal de maximale therapeutische dosis bij de mens, die 10 mg/dag bedraagt). Het effect was enkel omkeerbaar als de behandeling werd stopgezet binnen de twee maanden nadat dit fenomeen voor het eerst werd waargenomen. De klinische betekenis hiervan is niet duidelijk. Toch is bij langdurig gebruik van lorazepam en bij gebruik door geriatrische patiënten de nodige omzichtigheid vereist en moet een frequente controle op symptomen van een proximale gastro-intestinale aandoening plaatsvinden. Het gebruik van lorazepam voor langdurige perioden wordt niet aanbevolen.

Anterograde amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Dit treedt meestal enkele uren na inname op. Om het risico te verminderen is het daarom belangrijk dat patiënten in de gelegenheid zijn om 7 tot 8 uur ononderbroken te slapen (zie tevens rubriek 4.8).

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van lorazepam en opioïden kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals lorazepam, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om lorazepam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsadviezen in rubriek 4.2).

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Geneesmiddelenmisbruik en afhankelijkheid

Er zijn geen klinische gegevens ten aanzien van misbruik of afhankelijkheid van lorazepam. Op basis van ervaringen met orale benzodiazepinen, moeten artsen er evenwel op bedacht zijn dat herhaalde toediening van lorazepam over een lange tijdsperiode tot lichamelijke en/of geestelijke afhankelijkheid kan leiden.

Het risico op afhankelijkheid neemt toe naarmate de dosis stijgt en de behandeling langer duurt; het risico is ook groter bij patiënten met een geschiedenis van misbruik van alcohol, verboden middelen of drugs.

In geval van lichamelijke afhankelijkheid kan een abrupte stopzetting van de behandeling gepaard gaan met onttrekkingsverschijnselen. Symptomen die werden gemeld na stopzetting van een orale behandeling met benzodiazepinen zijn onder meer hoofdpijn, spierpijn, angst, spanning, depressie, slapeloosheid, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid, zweten en rebound-verschijnselen 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 de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, tinnitus, 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 reeds bestaand convulsief lijden of bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de convulsiedrempel verlagen, zoals antidepressiva.

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

Anafylactische/anafylactoïde reacties

Er zijn ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties gemeld bij het gebruik van benzodiazepinen. Na de eerste dosis of opeenvolgende doses benzodiazepinen zijn gevallen van angio-oedeem met betrokkenheid van tong, glottis of strottenhoofd gemeld. Sommige patiënten ervoeren andere symptomen bij het gebruik van benzodiazepinen, zoals dyspneu, zwelling van de keel of misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten moesten met spoed worden behandeld. Indien angio-oedeem met betrokkenheid van tong, glottis of strottenhoofd optreedt, kan de luchtweg worden afgesloten, wat een fatale afloop kan hebben. Patiënten die tijdens de behandeling met benzodiazepinen te maken krijgen met angio-oedeem, mogen niet opnieuw aan het geneesmiddel worden blootgesteld.

Ouderen

Zoals met elke premedicatie is uiterste zorgvuldigheid vereist bij toediening van lorazepam aan ouderen of zwaar zieke patiënten en aan patiënten met een beperkte longreserve (COPD, slaap-apneusyndroom), wegens de mogelijkheid van apneu en/of hypoxisch hartfalen. Reanimatie-uitrusting voor ventilatie-assistentie 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 ouderen dient een verlaagde dosis te worden gegeven (zie rubriek 4.2).

Pediatrie patiënten

Het gebruik van lorazepam is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar, met uitzondering van de indicatie status epilepticus (zie rubriek 4.1, 4.3 en 4.4).

Na toediening van lorazepam werd met name bij zuigelingen met een zeer laag geboortegewicht melding gemaakt van epileptische aanvallen en myoclonus.

Lorazepam Macure bevat benzylalcohol, polyethyleenglycol en propyleenglycol (zie rubriek 4.4 “Informatie over hulpstoffen”). Kinderen kunnen overgevoelig zijn voor benzylalcohol, polyethyleenglycol en propyleenglycol.

Informatie over hulpstoffen

Lorazepam Macure bevat benzylalcohol, polyethyleenglycol en propyleenglycol.

Risico op accumulatie en toxiciteit van hulpstoffen bij pediatrische patiënten jonger dan 5 jaar en andere speciale populaties.

Al deze hulpstoffen zijn substraten van alcoholdehydrogenase en kunnen het metabolisme verzadigen en het risico op accumulatie van hulpstoffen verhogen, wat tot toxiciteit kan leiden. Vooral pediatrische patiënten jonger dan 5 jaar zijn kwetsbaar vanwege hun onvolgroeide nier- en stofwisselingscapaciteit.

Dit risico geldt ook voor patiënten met een aangetaste lever- of nierfunctie, patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.6) en patiënten met een aangetast alcohol- en aldehydedehydrogenase-enzymstelsel.

Het is belangrijk rekening te houden met de gecombineerde dagelijkse belasting van gelijktijdige toediening van andere substraten van alcoholdehydrogenase (bijv. ethanol). Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij herhaalde toediening.

Overige risico's worden hier onder per hulpstof beschreven.

Propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat 840 mg propyleenglycol per ampul, overeenkomend met 840 mg/ml.

Medische monitoring, waaronder meting van osmotische en/of anion-gap, is vereist bij patiënten met aangetaste nier- of leverfunctie die ≥ 50 mg/kg/dag propyleenglycol krijgen. Er is melding gemaakt van ernstige ongewenste voorvallen die kunnen worden toegeschreven aan propyleenglycol, zoals verminderde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verminderde leverfunctie. De patiënten die vatbaar zijn voor accumulatie van propyleenglycol en geassocieerde mogelijke ongewenste voorvallen, omvatten patiënten die worden behandeld met disulfiram of metronidazol.

Bij zuigelingen kunnen doses propyleenglycol 1 mg/kg/dag ernstige ongewenste voorvallen veroorzaken. Doses van ≥ 50 mg/kg/dag kunnen ernstige bijwerkingen hebben bij kinderen die jonger zijn dan 5 jaar, in het bijzonder als de baby of het kind andere geneesmiddelen met propyleenglycol of alcohol krijgt.

Toediening van ≥ 50 mg/kg/dag bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, moet per afzonderlijk geval worden overwogen (zie rubriek 4.6).

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat 21 mg benzylalcohol in elke ampul, hetgeen overeenkomt met 21 mg/ml. Het conserveringsmiddel benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. De intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige ongewenste voorvallen en overlijden bij zuigelingen ('gaspings'-syndroom). Bij premature zuigelingen en zuigelingen met laag geboortegewicht is de kans op ontwikkeling van toxiciteit groter. Geneesmiddelen met benzylalcohol mogen bij kinderen die jonger zijn dan 3 jaar, niet langer dan 1 week worden gebruikt, tenzij dit noodzakelijk is. Hoewel er bij normale therapeutische doses van dit product normaal gesproken hoeveelheden benzylalcohol vrijkomen die significant lager zijn dan de doses die zijn gemeld in verband met het 'gaspings'-syndroom, is de minimale concentratie benzylalcohol waarbij toxiciteit optreedt onbekend.

Polythyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat polythyleenglycol (zie rubriek 2). Er is melding gemaakt van polythyleenglycoltoxiciteit (bv. acute tubulusnecrose) tijdens de toediening van Lorazepam Macure, inclusief doses die hoger waren dan de aanbevolen doses.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Benzodiazepinen, waaronder lorazepam, geven aanleiding tot bijkomende dempende effecten op het centraal zenuwstelsel als ze gelijktijdig worden toegediend met andere middelen zoals alcohol, barbituraten, antipsychotica, sedativa/hypnotica, anxiolytica, antidepressiva, narcotische analgetica, sederende antihistaminica, anticonvulsiva en anaesthetica.

Mengsels die bepaalde leverenzymen remmen (in het bijzonder cytochroom P450), kunnen de activiteit van benzodiazepinen versterken. In mindere mate geldt dit ook voor benzodiazepinen die alleen door conjugatie worden gemetaboliseerd.

Alcohol

Gelijktijdig gebruik van alcohol wordt ontraden.

Haloperidol

Er zijn gevallen gemeld van apneu, coma, bradycardie, hartstilstand en overlijden bij gelijktijdig gebruik van haloperidol.

Scopolamine

Bij gelijktijdig gebruik van scopolamine werd een verhoogde incidentie waargenomen van sedatie, hallucinaties en irrationeel gedrag.

Clozapine

Gelijktijdig gebruik van clozapine met lorazepam kan leiden tot duidelijke sedatie, overmatige salivatie en ataxie.

Valproaat

Valproaat kan de glucuronidering van lorazepam remmen (verhoogde serumspiegels: verhoogd risico op sufheid).

Probenecid

Vanwege de inhibitie van glucuronidering verhoogt probenecid de halfwaardetijd van lorazepam en verlaagt het de klaring.

Opioiden

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals lorazepam met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Theofylline/aminofylline:

Het gebruik van theofylline of aminofylline kan het sederende effect van benzodiazepinen, waaronder lorazepam, verminderen.

Er zijn geen interacties met laboratoriumonderzoeken geobserveerd of gemeld.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van lorazepam tijdens de zwangerschap.

De resultaten van experimenteel dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Lorazepam Macure dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt indien dit strikt noodzakelijk is, gedurende een zo kort mogelijke periode en in een zo laag mogelijke dosering.

Indien het geneesmiddel, om dringende medische redenen, in de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling in hoge doses wordt toegediend, kan ten gevolge van de farmacologische werking van het mengsel bij het pasgeboren kind hypothermie, hypotonie en matige ademhalingsdepressie, apneu, voedingsproblemen en verminderde metabole reactie op koude stress (Floppy Infant Syndrome) optreden.

Bovendien kunnen zuigelingen van moeders die tijdens de latere fasen van de zwangerschap chronisch benzodiazepinen gebruikten, een fysieke afhankelijkheid ontwikkelen en lopen ze enig risico op het ontwikkelen van onthoudingsverschijnselen in de postnatale periode.

Lorazepam Macure bevat benzylalcohol en propyleenglycol (zie rubriek 4.4). Benzylalcohol kan de placenta passeren.

Toediening van ≥ 50 mg/kg/dag propyleenglycol bij zwangere vrouwen moet per afzonderlijk geval worden overwogen.

Borstvoeding

Omdat lorazepam wordt uitgescheiden in de moedermelk, mag het middel niet tijdens de borstvoedingsperiode worden gebruikt, tenzij het verwachte voordeel voor de vrouw opweegt tegen het mogelijke risico voor de zuigeling.

Lorazepam Macure bevat benzylalcohol en propyleenglycol (zie rubriek 4.4 “Informatie over de hulpstoffen”). In maternaal serum aanwezige benzylalcohol gaat waarschijnlijk over in de moedermelk.

Van propyleenglycol is niet aangetoond dat het reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, maar propyleenglycol gaat over in de moedermelk. Toediening van ≥ 50 mg/kg/dag propyleenglycol bij vrouwen die borstvoeding geven, moet per afzonderlijk geval worden overwogen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten van parenteraal toegediende lorazepam op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Patiënten die lorazepam gebruiken, moeten ervoor worden gewaarschuwd dat ze geen gevaarlijke machines mogen bedienen of voertuigen mogen besturen tot vaststaat dat ze niet slaperig of duizelig worden van lorazepam.

Patiënten moeten ervoor worden gewaarschuwd gedurende 24 tot 48 uur na de toediening van lorazepam geen voertuigen te besturen of activiteiten te ondernemen waarbij aandacht is vereist. Een vermindering van de prestaties kan gedurende langere perioden blijven bestaan; dit is afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, gelijktijdig gebruik van andere middelen, stress als gevolg van chirurgie of de algemene toestand van de patiënt.

4.8. Bijwerkingen

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 zijn waargenomen met de volgende frequenties: 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Onbekend</i>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>				Bloeddyscrasie.	Trombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie.
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>					Anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem.
<i>Endocriene aandoeningen</i>					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>					Hyponatriëmie.
<i>Psychische stoornissen</i>		Optreden van depressie.	Verwardheid, depressie, emotionele vervlakking, slaapstoornissen, verandering in de libido.	Tijdelijke anterograde amnesie of geheugenstoornis, paradoxale reacties.*	Euforie, suïcidale gedachten/suïcide pogingen.
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Sedatie, sufheid, duizeligheid, ataxie.	Hoofdpijn, verminderde alertheid.		Extrapiramidale symptomen, tremor, dysartrie, convulsies/toevallen, coma.
<i>Oogaandoeningen</i>			Visusstoornissen, diplopie.		
<i>Bloedvataandoeningen</i>				Hypotensie, hypertensie.	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>					Ademhalingsdepressie (dosisafhankelijk wat betreft ernst), apneu, verergering van slaapapneu, verergering van COPD.
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>		Braken	Misselijkheid, gastro-intestinale symptomen		Obstipatie.

<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Onbekend</i>
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				Abnormale leverfunctietesten.	Verhoogde bilirubine, verhoogde levertransaminase, verhoogde alkalinefosfatase.
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			Allergische huidreacties.		Alopecie.
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>		Spierzwakte			
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			Verandering in het libido, impotentie, minder orgasmen		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoringen</i>	Vermoeidheid				Hypothermie.

*Tijdens behandeling met benzodiazepinen werden soms paradoxale reacties gemeld zoals agitatie, nervositeit, prikkelbaarheid, agressiviteit, gevoelens van wanhoop, woede-aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen en ongepast gedrag. Dergelijke reacties zijn meer te verwachten bij kinderen en bij ouderen.

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

Na intraveneuze toediening: lokale flebitis, pijn onmiddellijk na de injectie en roodheid werden gezien 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 resulterend in gangreen waarvoor een amputatie noodzakelijk kan zijn (zie rubriek 4.3).

Een zeker verlies van werkzaamheid 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.

Een latent aanwezige depressie kan manifest worden bij gebruik van benzodiazepinen.

Bij patiënten onder zware sedatie kan zich een partiële obstructie van de luchtwegen voordoen. Intraveneuze toediening van lorazepam, alleen en in een hogere dosis dan aanbevolen of in de aanbevolen dosis samen met andere middelen tijdens de anesthesie, kan een zware sedatie veroorzaken.

De nodige apparatuur voor het openhouden van de luchtwegen en het ondersteunen van de respiratie/ventilatie moet dan ook beschikbaar zijn en moet zo nodig gebruikt worden.

Anterograde amnesie kan optreden bij het gebruik van therapeutische doseringen van lorazepam, waarbij het risico toeneemt met de hoogte van de dosering. Amnestische effecten kunnen gepaard gaan met ongepast gedrag (zie ook rubriek 4.4).

Tijdens de toediening van lorazepam is zeer zelden propyleenglycoltoxiciteit (bijv. lactatacidose, hyperosmolaliteit, hypotensie) gemeld.

Overige symptomen van propyleenglycoltoxiciteit zijn non-responsiviteit, tachypneu, tachycardie, diaforese en toxiciteit van het centraal zenuwstelsel, waaronder epileptische aanvallen en intraventriculaire bloedingen. Dergelijke symptomen zijn eerder te verwachten bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij kinderen (zie ook rubriek 4.4).

Geneesmiddelenmisbruik en afhankelijkheid (zie rubriek 4.4)

Het gebruik van lorazepam (ook bij therapeutische doseringen) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid. Symptomen die werden gemeld na stopzetting van een behandeling met benzodiazepinen zijn onder meer hoofdpijn, spierpijn, angst, spanning, depressie, insomnie, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid, zweten en rebound-verschijnselen 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 de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, tinnitus, 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 convulsies of bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de convulsiedrempel 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Symptomen en behandeling van overdosering

Zoals met andere benzodiazepinen zal een overdosis geen levensbedreigende situatie veroorzaken, behalve in combinatie met andere middelen met een remmende invloed op het centraal zenuwstelsel (inclusief alcohol).

Bij behandeling van overdosering met gelijk welk middel moet men in gedachte houden dat de patiënt verschillende geneesmiddelen kan hebben ingenomen.

Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan respiratoire en cardiovasculaire functies op de intensive care.

Overdosering met benzodiazepinen uit zich gewoonlijk in verschillende mate van demping van het centrale zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma. In milde gevallen bestaan de symptomen onder meer uit slaperigheid, mentale verwardheid en lethargie. In ernstige gevallen kunnen symptomen optreden zoals ataxie, hypotensie, hypotonie, ademhalingsdepressie, zelden coma (stadium 1 tot 3) en, zeer zelden, het overlijden van de patiënt.

Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

Lorazepam Macure bevat de hulpstoffen propyleenglycol en polyethyleenglycol. Er zijn diverse bijwerkingen gemeld bij hoge doses (500 mg/kg/dag of meer) of langdurig gebruik van propyleenglycol, zoals hyperosmolaliteit, lactatacidose, nierinsufficiëntie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen, cardiotoxiciteit (aritmie, hypotensie), aandoeningen aan het centraal zenuwstelsel (depressie, coma, toevallen), ademhalingsdepressie, dyspneu, leverinsufficiëntie, hemolytische reactie (intravasculaire hemolyse) en hemoglobininurie of multipel orgaanfalen. Een dergelijke blootstelling

kan worden bereikt als de dosis van het middel aanzienlijk hoger is dan de aanbevolen dosis (zie rubriek 2 voor inhoud).

Bijwerkingen zijn meestal omkeerbaar nadat het gebruik van propylglycol is gestaakt en in ernstigere gevallen na hemodialyse.

Medische monitoring is vereist.

Bij hoge doses polyethyleenglycol zijn ook gevallen van toxiciteit (bv. acute tubulusnecrose) gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepinederivaten, ATC-code: N05BA06.

Lorazepam is een benzodiazepine. Het heeft anxiolytische, sedatieve, hypnotische, anticonvulsieve en spierontspannende eigenschappen. Het exacte werkingsmechanisme van benzodiazepinen is nog niet volledig opgehelderd. Ze blijken hun activiteit via verschillende mechanismen uit te oefenen.

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

De injectie (lorazepam) wordt bij intramusculaire toediening meteen en bijna volledig geabsorbeerd. Piekplasmaconcentraties treden ongeveer 60 tot 90 minuten na een intramusculaire toediening op.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume ongeveer 1,3 l/kg. Ongebonden lorazepam dringt middels passieve diffusie vrijelijk door de bloed-hersenbarrière. Lorazepam wordt voor ongeveer 92% gebonden aan humane plasma-eiwitten bij een concentratie lorazepam van 160 ng/ml.

Biotransformatie

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 na intraveneuze toediening is ongeveer 1,0-1,2 mg/min/kg.

E zijn geen grote actieve metabolieten.

Gebaseerd op *in vitro*-onderzoeken dragen meerdere UGT-enzymen bij aan de hepatische glucuronidering van R- en S-lorazepam. Zowel R- als S-lorazepam werden geglucuronideerd door UGT2B4, 2B7 en 2B15; ook andere hepatische en extrahepatische UGT-enzymen metaboliseerden *in vitro* zowel R- als S-lorazepam.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt circa 12-16 uur bij intramusculaire of intraveneuze toediening. Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 2 mg en 4 mg lorazepam bij 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.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Zuigelingen (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 uiteindelijke halfwaardetijd was met een factor 3 verlengd, en het distributievolume bij zuigelingen met neonatale asfyxie met 40% verlaagd ten opzichte van normale volwassenen. Alle zuigelingen hadden een zwangerschapsleeftijd van ≥ 37 weken.

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

Ouderen

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

Geslacht

Het geslacht heeft geen effect op de farmacokinetiek van lorazepam.

Nierinsufficiëntie

In farmacokinetische studies waarin één enkele dosis gegeven werd aan patiënten met graden van nierinsufficiëntie, variërende van een milde stoornis tot nierfalen, werden geen significante veranderingen in de absorptie, klaring of excretie van lorazepam gemeld. Hemodialyse had geen enkel significant effect op de farmacokinetiek van intact lorazepam, maar zorgde voor een substantiële verwijdering van het inactieve glucuronide uit het plasma.

Leverinsufficiëntie

Er is geen verandering in de klaring van lorazepam gemeld bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (d.w.z. hepatitis, alcoholcirrose).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E1520)
Polyethyleenglycol 400 (macrogol 400)
Benzylalcohol.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3. Houdbaarheid

Ongeopend: 18 maanden.

Stabiliteit na verdunning:

Chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor een periode van 1 uur bij 2-8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van openen/verdunnen het risico op microbiële besmetting uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartermijnen en -condities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C). De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning/opening, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Lorazepam Macure wordt verpakt in Type I (Ph.Eur) heldere glazen ampullen van 2 ml. De ampullen worden in voorgevormde PVC-bakken geplaatst die vervolgens worden verzegeld met een beschermende transparante PE-folie.

De PVC-bakken worden samen met een bijsluiters in een kartonnen doos verpakt.

Verpakking van 5 en 10 ampullen à 1 ml oplossing.

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Lorazepam Macure is gekoeld licht viskeus.

Intramusculaire toediening:

Om intramusculaire toediening te vergemakkelijken wordt een verdunning met een gelijk volume van een compatibele oplossing aanbevolen, zoals natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, glucose 50 mg/ml (5%) en water voor injectie.

Lorazepam Macure kan ook onverdund worden toegediend als het diep in een grote spiermassa gegeven wordt.

Intraveneuze toediening:

Bij intraveneuze toediening dient Lorazepam Macure altijd met een gelijk volume van een van de volgende verdunningsmiddelen verdund te worden: natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, glucose 50 mg/ml (5%) en water voor injectie.

De injectiesnelheid mag niet meer dan 2 mg/min bedragen. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van deeltjes of verkleuringen. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd is of een precipitaat bevat.

Richtlijnen voor verdunning voor intraveneus gebruik

De gewenste hoeveelheid Lorazepam Macure in de spuit opzuigen, vervolgens langzaam het gewenste volume verdunningsmiddel opzuigen. De zuiger lichtjes terugtrekken om in een bijkomende mengruimte te voorzien. De inhoud onmiddellijk mengen door de spuit herhaaldelijk voorzichtig om te draaien tot een homogene oplossing is ontstaan. Niet krachtig schudden omdat dit zal leiden tot luchtballen.

Lorazepam Macure mag niet met andere geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd is of een precipitaat bevat (zie rubriek 4.2.).

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Macure Pharma
Hejrevej 39
2400 Kopenhagen NV
Denemarken

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

RVG 122952

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 juni 2019
Datum van laatste verlenging: 23 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 4.1 t/m 4.9, 5.2, 6.1, 6.2 en 6.6: 29 augustus 2024