

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zambaxo 2 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zambaxo 2 mg/ml

Elke ampul met 1 ml oplossing bevat 2 mg lorazepam.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 203 mg polyethyleenglycol en 845 mg propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes.

De pH van de oplossing is 3,5 - 7,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zambaxo 2 mg/ml

Zambaxo 2 mg/ml is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar voor:

- Premedicatie, voorafgaand aan chirurgische procedures of voorafgaand aan diagnostische procedures.
- Symptomatische behandeling van acute angsttoestanden en prikkelbaarheid bij patiënten die om wat voor reden dan ook geen orale geneesmiddelen kunnen gebruiken.

Zambaxo 2 mg/ml is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 5 jaar oud voor:

- Het onder controle brengen van status epilepticus.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Premedicatie

Om de beste effecten van premedicatie te bereiken, moet de dosering worden aangepast aan het lichaamsgewicht van de patiënt. Het geneesmiddel wordt via een van de volgende routes toegediend.

intraveneus: er moet 0,044 mg per kg lichaamsgewicht tot een maximum van 2 mg worden gebruikt, 15 tot 20 minuten vóór de procedure.

Deze intraveneuze dosis is voldoende voor de meeste volwassenen en mag niet overschreden worden bij patiënten ouder dan 50 jaar. Bij deze patiënten is een initiële dosis van 2 mg meestal voldoende.

Hogere doses tot 0,05 mg per kg lichaamsgewicht tot een maximum van 4 mg in totaal kunnen worden toegediend.

Voorafgaand aan de intraveneuze injectie moeten de benodigde instrumenten voor het open houden van de luchtwegen aanwezig zijn.

intramusculair: er moet 0,05 mg per kg lichaamsgewicht tot een maximum van 4 mg worden gebruikt, ten minste 2 uur vóór de procedure.

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 verlaagd.

Zambaxo mag niet met andere geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Psychiatrie

Bij acute angst met of zonder psychomotorische agitatie wordt 2-4 mg intraveneus of 0,05 mg per kg lichaamsgewicht intramusculair als initiële dosis aanbevolen (intraveneuze toediening verdient de voorkeur). Zo nodig kan dezelfde dosis na 2 uur opnieuw worden toegediend. Het gebruik van lorazepamtabletten kan overwogen worden als verdere behandeling met benzodiazepinen vereist is.

Status epilepticus

Volwassenen:

De gebruikelijke startdosis is 4 mg lorazepam als langzame intraveneuze injectie (2 mg/min).

Als de toevallen aanhouden of binnen 10-15 minuten terugkeren, kan dezelfde dosis opnieuw worden geïnjecteerd. Als opnieuw injecteren binnen 10-15 minuten geen effect heeft, moeten andere maatregelen worden genomen om de status epilepticus te stoppen.

Oudere patiënten kunnen op lagere doses reageren en de helft van de normale dosis voor volwassenen kan voldoende zijn.

Zambaxo 2 mg/ml

Kinderen (vanaf 5 jaar oud) en adolescenten:

De initiële dosis is 0,1 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus. De maximale dosis is 4 mg/dosis. Als de toevallen aanhouden of binnen 10-15 minuten terugkeren, kan dezelfde dosis opnieuw worden geïnjecteerd. Er mogen echter niet meer dan 2 doses worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Zambaxo 2 mg/ml bij kinderen jonger dan 12 jaar is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3), behalve voor de indicatie status epilepticus, waar het gecontra-indiceerd is bij kinderen jonger dan 5 jaar (zie ook rubriek 4.1, 4.3 en 4.4). Andere sterktes van lorazepam zijn verkrijgbaar voor de indicatie status epilepticus bij kinderen van 1 maand tot 4 jaar oud.

Oudere en kwetsbare patiënten

Er moet een lagere dosis worden gekozen voor oudere en kwetsbare patiënten en voor patiënten met ernstige ademhalings- of cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Verlaag bij oudere en verzwakte patiënten de initiële dosis met ongeveer 50% en pas de dosering aan zoals nodig is en verdragen wordt (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Uit klinische studies blijkt dat patiënten ouder dan 50 jaar een diepere en langdurigere sedatie kunnen ervaren bij toediening van lorazepam.

Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie

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

Mag niet met andere geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Duur van de behandeling

De behandelduur moet zo kort mogelijk zijn. Langdurig gebruik van dit geneesmiddel kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid. Behandeling met het product mag niet abrupt worden gestaakt; de dosis moet altijd geleidelijk worden verlaagd.

Wijze van toediening

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

Instructies voor het openen van de ampul en voor het bereiden van de verdunning:

zie rubriek 6.6 'Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen'.

Als meervoudig of herhaald gebruik van het geneesmiddel geïndiceerd is, zal de arts beslissen over de duur van het gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere benzodiazepinen, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Intra-arteriële toediening (zie rubriek 4.4).

Zambaxo is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Slaap-apneusyndroom.
- Ernstig respiratoir falen.
- Myasthenia gravis.
- Ernstig verminderde leverfunctie.
- Zambaxo 2 mg/ml is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar, behalve bij de indicatie status epilepticus, waar het gecontra-indiceerd is bij kinderen jonger dan 5 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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, 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).

De patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Met het oog hierop, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Intra-arteriële injectie

Intra-arteriële injectie van lorazepam moet strikt worden vermeden, omdat het kan resulteren in arteriële spasmen en als gevolg daarvan in een onderbreking van de bloedtoevoer in het aanvoerende gebied van de slagader. Dit kan leiden tot gangreenvorming en de noodzaak van amputatie (zie rubriek 4.3).

Oudere en verzwakte patiënten

Zoals elke premedicatie moet dit geneesmiddel met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere en ernstig zieke patiënten en bij mensen met een lage ademhalingsreserve of met centrale aandoeningen van de ademhalingswegen of cardiovasculaire regulatie vanwege de mogelijkheid van hart- of ademhalingsstilstand. 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).

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 Zambaxo te gebruiken of een verminderde dosis te gebruiken.

Alcoholische dranken mogen gedurende ten minste 24 tot 48 uur na de toediening van Zambaxo niet worden gebruikt wegens de algemene additieve onderdrukkende effecten op het centraal zenuwstelsel van benzodiazepinen.

Geneesmiddelenmisbruik en afhankelijkheid

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

Dit risico neemt toe bij hogere doses en een langere behandelingsduur. Het is groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholisme of drugsmisbruik en bij patiënten met duidelijke persoonlijkheidsstoornissen. Daarom moet het gebruik van lorazepam worden vermeden bij patiënten die aan alcohol- of drugsverslaving lijden.

In het geval van lichamelijke afhankelijkheid kan een abrupte stopzetting van de behandeling gepaard gaan met onttrekkingsverschijnselen (zie rubriek 4.8).

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.

Verminderde nier- en leverfunctie

Het gebruik van lorazepam bij patiënten met nierfalen of een significant verminderde leverfunctie wordt afgeraden. Zoals bij alle geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, kan het gebruik van benzodiazepinen bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie tot encefalopathie leiden (zie rubriek 4.3).

Glaucoom

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met acuut kamerhoekblok-glaucoom.

Depressie en psychotische aandoeningen

Lorazepam is niet bedoeld voor de primaire behandeling van endogene depressie en psychotische aandoeningen. Als de basisbehandeling met antidepressiva of neuroleptica gelijktijdige angst of slapeloosheid echter niet voldoende onder controle krijgt, kunnen kalmerende middelen van het lorazepam-type tijdelijk worden gebruikt als aanvullende medicatie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een depressieve stemming, aangezien depressieve symptomen in individuele gevallen vaker kunnen voorkomen als er niet gelijktijdig behandeld wordt met antidepressiva. Angst kan een symptoom zijn van diverse andere aandoeningen. De mogelijkheid moet worden overwogen dat dit symptoom verband kan houden met een onderliggende fysieke of psychiatrische aandoening waarvoor een meer specifieke behandeling beschikbaar is.

Syndroom van Lennox-Gastaut

Benzodiazepinen kunnen tonisch-clonische insulten doen ontstaan bij patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut. Hiermee moet rekening worden gehouden bij de behandeling van dergelijke patiënten met lorazepam.

Anesthetica

Het gebruik van het geneesmiddel bij zwaar gesedeerde patiënten, vooral tijdens anesthesie, bij patiënten met obstructieve longziekten en bij oudere en kwetsbare patiënten, kan leiden tot ademhalingsstoornissen. Daarom moeten er instrumenten beschikbaar zijn voor het open houden van de luchtwegen en voor beademing.

Het gebruik van benzodiazepinen, waaronder lorazepam, kan leiden tot mogelijk fatale ademhalingsdepressie.

Status epilepticus

Speciale zorg is vereist wanneer lorazepam wordt toegediend aan een patiënt in status epilepticus, vooral als de patiënt andere depressiva voor het centraal zenuwstelsel heeft gekregen of ernstig ziek is. In dergelijke gevallen moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van ademhalingsstilstand of gedeeltelijke luchtwegobstructie. Er moet geschikte beademings- en reanimatieapparatuur beschikbaar zijn.

Voorzorgen na gebruik

Het wordt aanbevolen om patiënten die een injectie met lorazepam hebben gekregen gedurende 24 uur na de injectie te blijven observeren.

Patiënten die op dezelfde dag dat ze een injectie met lorazepam hebben gekregen naar huis terugkeren, moeten een begeleider hebben.

De patiënten moeten worden gewaarschuwd dat ze geen auto mogen rijden of activiteiten mogen verrichten die veel aandacht vereisen tot 24-48 uur na de toediening. Een verminderd prestatievermogen kan langere tijd aanhouden bij oudere patiënten en jonge patiënten, bij gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen, bij stress als gevolg van een operatie of vanwege de algemene conditie van de patiënt. Patiënten moeten ook worden gewaarschuwd dat te snel weer gaan lopen (binnen 8 uur na behandeling met lorazepam) kan leiden tot letsel door vallen.

Bij langer gebruik wordt controle van de nierfunctie aanbevolen.

Endoscopisch onderzoek

Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van lorazepam te rechtvaardigen tijdens endoscopische onderzoeken bij ambulante patiënten. Als een dergelijk onderzoek wordt uitgevoerd bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten, is adequate observatie in de verkoeverkamer vereist en moet de activiteit van de farynxreflex voorafgaand aan de procedure worden verminderd door toediening van een lokaal of regionaal anestheticum.

Coma en shock

Er zijn geen beschikbare gegevens die het gebruik van lorazepam in het geval van coma of shock ondersteunen.

Amnesie

Behandeling met benzodiazepinen kan gepaard gaan met een verminderd geheugen of voorbijgaande anterograde amnesie. Dit effect kan nuttig zijn bij gebruik als premedicatie.

Laboratoriumonderzoeken

Omdat er in sommige gevallen veranderingen zijn opgetreden in het bloedbeeld of sprake is geweest van stijging van leverenzymen in plasma tijdens het gebruik van benzodiazepinen, wordt aanbevolen om bij herhaald gebruik het bloedbeeld en de leverfunctie met bepaalde tussenpozen te controleren.

Paradoxe reacties

Het optreden van paradoxale reacties is af en toe gemeld tijdens het gebruik van benzodiazepinen (zie rubriek 4.8). Dergelijke reacties zijn vooral te verwachten bij kinderen en ouderen. De behandeling met lorazepam moet worden gestopt in geval van paradoxale reacties.

Anafylactische reacties

Er zijn ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties gemeld bij behandeling met benzodiazepinen. Er is melding gemaakt van angio-oedeem, met betrokkenheid van de tong, glottis of larynx, na de eerste dosis of na verdere doses. Bijkomende symptomen, zoals dyspneu, zwelling van de keelholte of misselijkheid en braken, zijn bij sommige patiënten opgetreden bij gebruik van benzodiazepinen. Sommige patiënten hadden een spoedbehandeling nodig. De luchtwegen kunnen worden belemmerd, met fatale afloop, als een angio-oedeem optreedt met betrokkenheid van de tong, glottis of larynx. Hernieuwde blootstelling aan het geneesmiddel moet worden vermeden bij patiënten bij wie een angio-oedeem is opgetreden tijdens behandeling met een benzodiazepine.

Ouderen

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 Dosering).

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 voorzichtigheid vereist. Dit is vooral belangrijk bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Zambaxo 2 mg/ml mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar, behalve voor de behandeling van status epilepticus, waar het gecontra-indiceerd is bij kinderen jonger dan 5 jaar (zie rubriek 4.1 en 4.3).

Zambaxo bevat propyleenglycol en polyethyleenglycol (zie rubriek 4.4 'Informatie over hulpstoffen met bekend effect').

Kinderen kunnen gevoelig zijn voor propyleenglycol en polyethyleenglycol, wat bestanddelen van Zambaxo zijn.

Informatie over hulpstoffen met bekend effect

Zambaxo bevat 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 verminderde lever- of nierfunctie, patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.6) en patiënten met een beperkt 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 hieronder per hulpstof beschreven.

Propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat 845 mg propyleenglycol in elke ampul (zie rubriek 2).

Medische monitoring, waaronder meting van osmotische en/of anion-gap, is vereist bij patiënten met een verminderde 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 een verminderde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en een 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 neonaten kunnen doses propyleenglycol van 1 mg/kg/dag ernstige ongewenste voorvallen veroorzaken. Doses van ≥ 50 mg/kg/dag kunnen 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 propyleenglycol bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, moet per afzonderlijk geval worden overwogen (zie rubriek 4.6).

Polyethyleenglycol

Zambaxo bevat polyethyleenglycol (zie rubriek 2). Er is melding gemaakt van polyethyleenglycoltoxiciteit (bv. acute tubulusnecrose) tijdens de toediening van Zambaxo, inclusief doses die hoger waren dan de aanbevolen doses.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken

Gelijktijdig gebruik van lorazepam en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (bv. neuroleptica, anxiolytica, antidepressiva, hypnotica/sedativa, anesthetica, bètablokkers, opioïde analgetica, antihistaminica met sederende eigenschappen, anti-epileptica), evenals alcohol, kan leiden tot wederzijdse versterking van de CZS-onderdrukkende eigenschappen. Gelijktijdig gebruik van alcohol wordt ontraden.

Opioiden

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

Spierverslappers en analgetica

De effecten van spierverslappers en analgetica kunnen worden versterkt.

Scopolamine

Als het geneesmiddel gelijktijdig met scopolamine wordt gebruikt, treden vaker hallucinaties, irrationeel gedrag en sterkere sedatie op. Gelijktijdig gebruik moet daarom worden vermeden.

Clozapine

Gevallen van duidelijke sedatie, overmatige speekselvloed, ataxie en, in zeldzame gevallen, overlijden zijn gemeld na gelijktijdig gebruik van lorazepam en clozapine.

Haloperidol

Er is apneu, coma, bradycardie, hartstilstand en overlijden gemeld bij overwegend ernstig zieke patiënten die lorazepam samen met haloperidol hadden gekregen.

Valproïnezuur

Gelijktijdige toediening van lorazepam en valproïnezuur kan verhoogde plasmaconcentraties en verminderde klaring van lorazepam veroorzaken. De dosis lorazepam moet met ongeveer 50% worden verlaagd als valproïnezuur gelijktijdig wordt gebruikt.

Probenecide

Gelijktijdige toediening van lorazepam en probenecide kan leiden tot een snellere aanvang van de werking of een langduriger effect van lorazepam, als gevolg van een verlenging van de halfwaardetijd en een vermindering van de totale klaring. De dosis lorazepam moet met ongeveer 50% worden verlaagd als probenecide gelijktijdig wordt gebruikt.

Theofylline

Het sederende effect van benzodiazepinen, waaronder lorazepam, kan verminderd zijn bij gebruik van theofylline of aminofylline.

Orale anticonceptiva

Het metabolisme van lorazepam kan worden versneld door orale anticonceptiva, wat resulteert in een verhoogde klaring van lorazepam. Het kan nodig blijken de dosis lorazepam te verhogen bij patiënten die gelijktijdig orale anticonceptiva gebruiken.

Cytochroom P450-systeem

Lorazepam heeft geen effect op de activiteit van het oxidatieve metabolische systeem (cytochroom P450-systeem). Interacties als gevolg van enzym-inducerende effecten op dit systeem (bv. met cimetidine) zijn daarom niet te verwachten.

Laboratoriumonderzoeken

Er zijn geen interacties met laboratoriumonderzoeken geobserveerd of gemeld tijdens behandeling met lorazepam.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van lorazepam tijdens de zwangerschap. Bij toediening van lorazepam tijdens de zwangerschap kunnen hypothermie, ademhalingsdepressie en hypotonie (Floppy Infant Syndrome) optreden als gevolg van de farmacologische werking van lorazepam bij het pasgeboren kind.

Bij langdurig gebruik kunnen onttrekkingsverschijnselen optreden bij het kind.

De resultaten van dieronderzoek aan lorazepam duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Het kan echter soortgelijke effecten hebben als andere benzodiazepinen (zie rubriek 5.3).

Zambaxo 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.

Dit geneesmiddel bevat propyleenglycol (zie rubriek 4.4 'Informatie over hulpstoffen'). Van propyleenglycol is niet aangetoond dat het reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, maar propyleenglycol kan mogelijk de foetus bereiken. Toediening van ≥ 50 mg/kg

propyleenglycol per dag bij zwangere vrouwen moet uitsluitend per afzonderlijk geval worden overwogen.

Borstvoeding

Lorazepam komt in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht. Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van Zambaxo wordt afgeraden.

Dit geneesmiddel bevat propyleenglycol (zie rubriek 4.4 'Informatie over hulpstoffen').

Propyleenglycol komt in de moedermelk terecht en kan via de mond worden ingenomen door een zuigeling die borstvoeding krijgt. Toediening van ≥ 50 mg/kg propyleenglycol per dag aan vrouwen die borstvoeding geven, moet uitsluitend per afzonderlijk geval worden overwogen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de mogelijke effecten op de vruchtbaarheid van vrouwen. Bij mannen is vastgesteld dat benzodiazepinen ejaculatiestoornissen en vertraging van het orgasme kunnen veroorzaken.

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

Lorazepam kan een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, zelfs als het correct wordt gebruikt. Dit geldt in sterkere mate bij interactie met alcohol.

Patiënten die lorazepam hebben gekregen, mogen de eerste 24 tot 48 uur geen motorvoertuig besturen, geen gevaarlijke machines bedienen en geen werk doen waarvoor een hoge mate van oplettendheid vereist is. Een verminderde aandacht kan lange tijd aanhouden, bijvoorbeeld bij ouderen, als gevolg van postoperatieve zwakte of bij een slechte algemene conditie.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn vooral te verwachten aan het begin van de behandeling. Over het algemeen nemen ze af of verdwijnen ze wanneer de behandeling wordt voortgezet of wanneer de dosis wordt verlaagd.

De volgende frequenties werden gebruikt bij de beoordeling van bijwerkingen:

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)

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>				
				Trombopenie, agranulocytose, pancytopenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
				Overgevoeligheidsreacties, anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem
<i>Endocriene aandoeningen</i>				
				Syndroom van inadequate ADH-secretie (SIADH)

<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				
		Verandering in eetlust		Hyponatriëmie
<i>Psychische stoornissen</i>				
	Verwarring, depressie, ontmaskering van depressie		Paradoxe reacties waaronder angst, agitatie, opwinding, vijandigheid, agressie, woede, slaapstoornissen/slape loosheid, seksuele opwinding en hallucinaties	Disinhibitie, euforie, zelfmoordgedachte/-poging, paradoxale reacties.*
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Sedatie, suf zijn	Ataxie (risico op vallen), duizeligheid			Extrapiramidale symptomen, tremor, vertigo, visuele stoornissen (diplopie en wazig zien), dysartrie/slepende spraak, hoofdpijn, convulsies/insulten, amnesie, coma
<i>Hartaandoeningen</i>				
			Hypotensie	
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
				Hyper- en hypotone circulatoire reacties
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
				Ademhalingsdepressie (ernst afhankelijk van de dosis), apneu, verergering van slaapapneu, verergering van COPD
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>				
		Misselijkheid, overgeven		Obstipatie
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
				Stijging van bilirubine, stijging van levertransaminasen, stijging van alkalische fosfatase
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
				Allergische huidreacties, alopecie
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</i>				
	Spierzwakte			
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
		Verandering in libido, impotentie, verminderd orgasme		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</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.

Benzodiazepinen hebben een dosisafhankelijke onderdrukkende werking op het centraal zenuwstelsel. Voorbijgaand geheugenverlies (anterograde amnesie) of geheugenstoornis is te verwachten.

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

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.

Afhankelijkheid/misbruik

Stopzetting na gebruik van hoge doses of na langdurig gebruik van therapeutische doses kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen. Onttrekkingsverschijnselen kunnen variëren van milde dysforie en slaapstoornissen tot ernstige klinische presentaties met gegeneraliseerde insulten, tremoren, onderbuik- en spierkrampen, braken en zweten. De dosis moet langzaam worden verlaagd om onttrekkingsverschijnselen te voorkomen.

Net als bij andere geneesmiddelen van dit type neemt het risico op het ontwikkelen van afhankelijkheid toe bij voortgezet gebruik.

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

Lokale effecten

Er is melding gemaakt van pijn, een branderig gevoel en roodheid op de injectieplaats na intramusculaire toediening. Lokale flebitis, pijn onmiddellijk na injectie en roodheid rond de injectieplaats zijn opgetreden na intraveneuze toediening.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij de behandeling van een overdosering met een geneesmiddel moet er altijd rekening mee worden gehouden dat de patiënt meerdere geneesmiddelen kan hebben ingenomen.

Benzodiazepinevergiftiging in combinatie met andere sedativa, alcohol of in aanwezigheid van onderliggende pathologie is een situatie die levensbedreigend kan zijn.

Symptomen van intoxicatie

Overdoseringen met benzodiazepinen uiten zich meestal door verschillende gradaties van CZS-depressie, variërend van slaperigheid tot coma.

Mogelijke symptomen van een lichte overdosering zijn suf zijn, verwardheid, slaperigheid, lethargie, ataxie, dysartrie, paradoxale reacties, spierhypotonie en bloeddrukdaling. Bij ernstige intoxicatie (intensive care-bewaking) kunnen centrale ademhalings- en cardiovasculaire depressie, bewustzijnsverlies en overlijden optreden. Wanneer het geneesmiddel wordt gecombineerd met andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, neemt het risico op meervoudige intoxicatie toe en moet rekening worden gehouden met het risico op een fatale afloop.

Lorazepam oplossing voor injectie 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, verminderde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen, cardiotoxiciteit (aritmie, hypotensie), aandoeningen aan het centraal zenuwstelsel (depressie, coma, toevallen), ademhalingsdepressie, dyspneu, verminderde leverfunctie, hemolytische reacties (intravasculaire hemolyse) en hemoglobinurie of multipel orgaanfalen. Een dergelijke blootstelling kan worden bereikt als de toegediende dosis aanzienlijk hoger is dan de aanbevolen dosis.

Bijwerkingen zijn meestal reversibel na stopzetting van propyleenglycol; in ernstigere gevallen kan hemodialyse noodzakelijk blijken.

Medische monitoring is vereist. Er zijn ook meldingen van toxiciteit van polyethyleenglycol (bv. acute tubulusnecrose) bij hoge doses.

Behandeling van intoxicatie

De gebruikelijke algemene ondersteunende en symptomatische zorg wordt aanbevolen. Vitale parameters moeten worden gecontroleerd. Zorg ervoor dat de luchtwegen open blijven. Voer indien nodig kunstmatige beademing uit. Hypotensie kan behandeld worden met plasmavervangende vloeistoffen of indien nodig perifere doorbloedingsmiddelen van het noradrenaline-type. Om de centrale depressieve werking van benzodiazepinen om te keren, is de specifieke benzodiazepine-antagonist flumazenil beschikbaar. Hemodialyse is nauwelijks zinvol bij intoxicatie met lorazepam, maar kan nuttig zijn bij gemengde intoxicaties.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anxiolytica, 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 centraal zenuwstelsel. Hierbij versterken ze de synaptische of presynaptische remming die door tussenkomst van gamma-aminoboterzuur tot stand wordt gebracht, of oefenen ze een rechtstreekse invloed uit op de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het opwekken van de actiepotentialen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek na intramusculaire toediening is vergelijkbaar met de circulatie na orale toediening. Lorazepam wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd na orale en intramusculaire toediening. Bij doses van 2 mg en 4 mg liggen de gemiddelde absorptiehalfwaardetijden tussen 10,8 en 40,4 minuten bij orale toediening en tussen 12,1 en 40 minuten bij intramusculaire toediening. De maximale plasmaspiegels van ongeveer 14 ng/ml per 1 mg intramusculair lorazepam worden bereikt na ongeveer 60 tot 90 minuten.

Na intraveneuze toediening worden onmiddellijk na injectie maximale plasmaspiegels van meer dan 30 ng/ml per 1 mg toegediende lorazepam waargenomen. Het begin van de werking is meestal waarneembaar na 0,5 tot 5 minuten.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume ongeveer 1,3 l/kg. Ongebonden lorazepam passeert de bloed-hersenbarrière door middel van passieve diffusie. Bij een concentratie van 160 ng/ml wordt lorazepam voor ongeveer 92% gebonden aan humane plasma-eiwitten. De waarden van de plasma-eiwitbinding voor lorazepam zijn daarmee iets hoger dan de waarden van 65% tot 70% die zijn vastgesteld voor de belangrijkste metaboliet, lorazepamglucuronide.

Passage naar het centraal zenuwstelsel

De concentraties van lorazepam en het conjugaat hiervan die in de cerebrospinale vloeistof worden aangetroffen, zijn aanzienlijk lager dan de gelijktijdige plasmaconcentraties (gemiddeld minder dan 5% van de respectievelijke plasmaspiegels).

Permeabiliteit van de placenta

Lorazepam en lorazepamglucuronide passeren de placentabarrière en komen in de foetale circulatie en het vruchtwater terecht. Noch lorazepam noch glucuronide accumuleert in de foetus. De neonat inactieveert lorazepam ook door glucuronidering, maar langzamer dan de moeder.

Overdracht naar moedermelk

Lorazepam en lorazepamglucuronide komen in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht. Ongeveer 13% en 20% van de maximale maternale serumconcentratie werd gemeten voor respectievelijk lorazepam en het glucuronide. Dit komt overeen met een gehalte van 2,4 µg lorazepam en 7 µg lorazepamglucuronide per liter moedermelk per 1 mg dagelijkse maternale dosis.

Biotransformatie

Biotransformatie van lorazepam in een farmacologisch inactief glucuronide vindt plaats in een eenvoudig eenstapsproces. De belangrijkste metaboliet van lorazepam, die bijna volledig wordt gebiotransformeerd, is glucuronide, dat nauwelijks enige effecten had in dierproeven. Er bestaat een minimaal risico op accumulatie na herhaalde doses; dit betekent dat er een brede veiligheidsmarge is. De totale klaring van lorazepam na intraveneuze toediening is ongeveer 1,0 tot 1,2 ml/min/kg.

Lorazepam heeft geen belangrijke actieve metabolieten.

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

Na intramusculaire toediening van 4 mg lorazepam kan de concentratie van het glucuronide, dat wordt geproduceerd met een halfwaardetijd van ongeveer 3,8 uur, al na enkele minuten worden gemeten. De concentratie voor deze metaboliet bereikt een plateau na 4 uur en deze waarde wordt gehandhaafd gedurende circa 8 uur.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bij intramusculaire of intraveneuze toediening is ongeveer 12 tot 16 uur. Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 2 mg en 4 mg lorazepam bij kleine groepen gezonde vrijwilligers (respectievelijk n=6 en n=7 proefpersonen), werd de cumulatieve uitscheiding van lorazepamglucuronide in de urine geschat op meer dan 80% van de dosis.

Dialyseerbaarheid en gedrag bij geforceerde diurese, bv. bij intoxicatie

Bij een verminderde nierfunctie is de klaring van lorazepam normaal, terwijl farmacodynamisch inactief lorazepamglucuronide accumuleert. Bij een 6 uur durende hemodialyse kon slechts 8% van de niet-geconjugeerde stof worden geëlimineerd, maar 40% van het glucuronide. Hemodialyse is dus slechts van beperkte waarde bij een ernstige intoxicatie. Hetzelfde geldt voor geforceerde diurese.

Biologische beschikbaarheid

Als 2 mg lorazepam i.m. wordt toegediend, is de vastgestelde waarde voor biologische beschikbaarheid vergelijkbaar met 95,9% bij i.v. toediening.

Speciale populaties

Effect van leeftijd/ pediatrische patiënten

Neonaten (vanaf de geboorte tot 1 maand oud): Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 0,05 mg/kg (n = 4) of 0,1 mg/kg (n = 6) lorazepam was de gemiddelde totale klaring, genormaliseerd naar lichaamsgewicht, 80% lager dan bij volwassenen, was de terminale halfwaardetijd driemaal zo

lang en was het distributievolume bij neonaten met neonatale asfyxie 40% lager dan bij volwassenen. Alle neonaten hadden een zwangerschapsduur van ≥ 37 weken. Na observatie van 50 kinderen in de leeftijd van 2,3 tot 17,8 jaar, werd vastgesteld dat er geen significante leeftijdsgerelateerde verschillen zijn in de klaring genormaliseerd naar lichaamsgewicht bij kinderen, adolescenten en volwassenen. Farmacokinetische populatieanalyses bij pediatrie patiënten (met uitzondering van neonaten) wijzen ook op een vergelijkbare farmacokinetiek als bij volwassenen.

Effect van leeftijd/oudere patiënten

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

Effect van geslacht

Het geslacht heeft geen effect op de farmacokinetiek van lorazepam.

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

De klaring van lorazepam wordt niet significant veranderd door leveraandoeningen (hepatitis, cirrose). Ernstige leverfunctiestoornissen kunnen echter leiden tot een verlenging van de terminale halfwaardetijd.

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 naar lorazepam op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er is een toename van de incidentie van gespleten gehemelte bij muizen en vertraagde neurologische gedragsontwikkeling en postnatale schade bij muizen en ratten waargenomen na blootstelling aan benzodiazepinen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zambaxo 2 mg/ml:

Polyethyleenglycol (Macrogol 400): E1521

Propyleenglycol: E1520

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Het wordt aanbevolen om elk aanvullend geneesmiddel in een aparte injectiespuit toe te dienen.

6.3 Houdbaarheid

Oplossing in de ampul vóór openen:

2 jaar

Na openen:

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8°C en 24 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de duur en omstandigheden van de opslag de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige ampullen met een inhoud van 2 ml en gekleurde OPC (one point cut). De ampullen zijn gemaakt van borosilicaatglas met een hoge hydrolytische weerstand (type I) en zijn gemarkeerd met één rode ring.

10 ampullen van 1 ml oplossing in PVC-bakken (2 bakken van elk 5 ampullen) in een kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Lorazepam kan worden toegediend door intramusculaire en intraveneuze injecties.

Aangezien de oplossing voor injectie enigszins viskeus is, kan de injectie worden vergemakkelijkt door de inhoud van de ampul te verdunnen met dezelfde hoeveelheid van een compatibele oplossing. Voor intraveneuze toediening moet lorazepam worden verdund met een gelijk volume (1:1) van een van de volgende verdunningsmiddelen: water voor injectie, 0,9% natriumchloride, 5% glucose of 10% glucose.

Voor intramusculaire toediening kan lorazepam onverdund in een spiermassa worden geïnjecteerd.

Instructies voor het openen van de ampul

De oplossing voor injectie is gevuld in een ampul met OPC (one point cut) die alleen in een bepaalde richting geopend kan worden door middel van een vooraf bepaald breekpunt. Volg de instructies, zodat u zichzelf niet verwondt bij het openen van de ampul.



Om de ampul te openen, houdt u het onderste gedeelte van de ampul in één hand, met de gekleurde stip naar u toe.



Pak met uw andere hand de bovenkant van de ampul vast, met de duim boven de gekleurde stip.

Open de ampul door het bovenste gedeelte met de andere hand bij het lichaam vandaan te duwen, zodat de ampul afbreekt op het vooraf bepaalde breekpunt.

Instructies voor het bereiden van de verdunning

Trek de benodigde hoeveelheid oplossing voor injectie op uit de ampul in een injectiespuit, en vervolgens de benodigde hoeveelheid van het verdunningsmiddel. Trek vervolgens de zuiger van de spuit terug en zwenk de inhoud voorzichtig heen en weer totdat de oplossing homogeen gemengd is. Schud niet krachtig, want dan ontstaan er luchtbelletjes in de oplossing voor injectie.

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 Healthcare Limited
62 Arclight Building, Triq l-Gharbiel
SWQ 3251 Is-Swieqi
Malta

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

RVG 133248

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 oktober 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST