

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TEMESTA®, injectie 4 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TEMESTA® bevat 4 mg lorazepam per ml injectievloeistof.

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Injectievloeistof

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Als premedicatie.
2. Symptomatische behandeling van pathologische angst en spanning bij patiënten die om wat voor reden niet in staat zijn oraal medicatie tot zich nemen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

1. 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.: voor een optimaal effect, 0,044 mg/kg tot een maximum van totaal 2 mg, 15-20 minuten vóór de verwachte procedure.

Deze I.V. dosis 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 TEMESTA® wordt begonnen.

- b) I.M.: voor een optimaal effect, 0,05 mg/kg tot een maximum van 4 mg, ten minste 2 uur vóór de verwachte procedure.

Zoals met alle premedicatie moet de dosis individueel worden aangepast. Bij bejaarde of verzwakte patiënten of bij patiënten met een verminderde functie van de nieren of de lever of 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 met TEMESTA® injectievloeistof moeten de doses van andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, normaal worden verminderd.

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

2. Symptomatische behandeling van pathologische angst en spanning bij patiënten die om wat voor reden niet in staat zijn oraal medicatie tot zich nemen.

De aanbevolen initiële dosis bedraagt 2-4 mg I.V. of I.M., d.w.z. 0,05 mg/kg (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. Het gebruik van TEMESTA® tabletten kan overwogen worden als verdere behandeling met benzodiazepinen vereist is.

Zie paragraaf 6.6 voor de gebruiksaanwijzing en verwerkingsinstructies.

4.3 Contra-indicaties

TEMESTA® mag niet intra-arterieel worden toegediend. Evenals bij andere injecteerbare benzodiazepinen, kan een intra-arteriële injectie een arteriospasmie veroorzaken die gangreen tot gevolg heeft en een amputatie noodzakelijk kan maken.

TEMESTA® injectievloeistof is tevens gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- een slaap-apnoesyndroom;
- ernstige respiratoire insufficiëntie;
- een bekende overgevoeligheid voor benzodiazepinen, waaronder lorazepam of zijn vehiculum (polyethyleenglycol, propyleenglycol en benzylalcohol).
- myasthenia gravis
- ernstige leverinsufficiëntie

- TEMESTA® injectievloeistof is gecontraïndiceerd bij kinderen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor intraveneus gebruik moet TEMESTA® injectievloeistof verdund worden met een gelijke hoeveelheid van een compatibel verdunningsmiddel (zie 6.6 "Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies"). 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.

Bij zwaar gesedeerde patiënten kan zich een partiële obstructie van de luchtwegen voordoen. Intraveneuze toediening van TEMESTA® tijdens de toediening van de anesthesie, kan een zware sedatie veroorzaken indien het wordt toegediend in een hogere dosis dan aanbevolen of in de aanbevolen dosis samen met andere middelen. 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 worden gebruikt.

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

Het verdient aanbeveling dat patiënten behandeld met TEMESTA® injectievloeistof gedurende 24 uur na de toediening van de laatste dosis onder observatie blijven. Als TEMESTA® injectievloeistof 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 TEMESTA® injectievloeistof) tot letsels kan leiden als gevolg van vallen.

Klinische studies hebben aangetoond dat patiënten ouder dan 50 jaar bij intraveneuze toediening van TEMESTA® injectievloeistof een diepere en langdurigere sedatie kunnen vertonen. In normale omstandigheden kan een initiële dosis van 2 mg voldoende zijn, tenzij een grotere mate van sedatie en/of geheugenverlies gewenst is.

Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van TEMESTA® injectievloeistof 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 de faryngeale reflexactiviteit moet vóór de procedure verminderd worden door middel van lokale anesthesie.

Er zijn geen gegevens die het gebruik van TEMESTA® injectievloeistof bij coma of shock kunnen rechtvaardigen.

TEMESTA® injectievloeistof wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als TEMESTA® injectievloeistof wordt gebruikt bij patiënten met lichte tot matige aandoeningen van de lever of nieren, moet de laagste doeltreffende dosis worden gebruikt aangezien de duur van het effect van het middel in die omstandigheden verlengd kan zijn.

Gelijktijdig gebruik van scopolamine met TEMESTA® injectievloeistof wordt niet aanbevolen aangezien deze combinatie tot een verhoogde incidentie van sedatie, hallucinaties en irrationeel gedrag kan leiden.

Voorzichtigheid is noodzakelijk bij toediening van TEMESTA® injectievloeistof 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.

TEMESTA® 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.

Er zijn geen gegevens ter ondersteuning van een langdurig gebruik van TEMESTA® injectievloeistof.

Een langdurige behandeling met benzodiazepinen moet geleidelijk worden opgebouwd.

Zoals met elke premedicatie is uiterste zorgvuldigheid vereist bij toediening van TEMESTA® injectievloeistof aan bejaarden of zwaar zieke patiënten en aan patiënten met een beperkte longreserve, wegens de mogelijkheid van apnoe en/of hypoxische hartstilstand. Reanimatie-uitrusting voor ventilatie-assistentie moet snel beschikbaar zijn.

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

Voorzichtigheid is noodzakelijk bij de behandeling van patiënten met acuut nauwe kamerhoek glaucoom.

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.

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

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 behandeling met benzodiazepinen kan gepaard gaan met een verminderd geheugen of met een voorbijgaande anterograde amnesie. Dit effect kan nuttig zijn als TEMESTA® injectievloeistof als premedicatie wordt gebruikt.

Tijdens behandeling met benzodiazepinen werden soms paradoxale reacties gemeld zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, woede aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen en een onaangepast gedrag. Dergelijke reacties zijn meer te verwachten bij kinderen en bij ouderen. Als ze optreden dient de behandeling te worden stopgezet.

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

Tijdens de toediening van TEMESTA® injectievloeistof is zeer zelden propyleenglycoltoxiciteit (bijv. melkzuur acidose, hyperosmolaliteit, hypotensie) en polyethyleenglycol toxiciteit (bijv acute tubulaire necrose) gemeld. Dergelijke symptomen zijn eerder te verwachten bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij kinderen (zie “Gebruik bij kinderen”).

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.

Gebruik bij kinderen

Het gebruik van TEMESTA® injectievloeistof bij kinderen is gecontraïndiceerd (zie ook rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Na toediening van TEMESTA® injectievloeistof werd met name bij neonaten met een zeer laag geboortegewicht melding gemaakt van epileptische aanvallen en myoclonus.

Pediatrie patiënten kunnen gevoelig zijn voor de overige bestanddelen van TEMESTA® injectievloeistof: benzylalcohol, polyethyleenglycol en propyleenglycol. Benzylalcohol kan toxische reacties of anafylactoïde reacties

veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar. Temesta bevat 21,0 mg Benzylalcohol per ml injectievloeistof.

GENEESMIDDELENMISBRUIK EN AFHANKELIJKHEID

Er zijn geen klinische gegevens ten aanzien van abusief gebruik of afhankelijkheid van TEMESTA® injectievloeistof. Op basis van ervaringen met orale benzodiazepinen, moeten artsen er evenwel op bedacht zijn dat herhaalde toediening van TEMESTA® injectievloeistof 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. 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 ondermeer 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 produkt werd voorgeschreven.

In ernstige gevallen kunnen 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 vroeger 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 voortgezette 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Bij gebruik van TEMESTA® injectievloeistof werden geen interacties met laboratoriumtests waargenomen of gemeld.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Benzodiazepinen mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, vooral niet in het eerste en het laatste trimester. Als het geneesmiddel wordt voorgeschreven aan een vrouw van vruchtbare leeftijd, moet ze erop gewezen worden dat ze haar arts moet informeren om de behandeling stop te zetten als ze een zwangerschap plant of vermoedt.

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

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

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

Er zijn onvoldoende gegevens over de verloskundige veiligheid (weeën en bevalling) van parenteraal TEMESTA®, met inbegrip van het gebruik bij een keizersnede. Dit gebruik wordt dan ook afgeraden.

Gebruik tijdens de borstvoeding

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

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 centraal-zenuwstelsel gebruiken, moeten patiënten die lorazepam gebruiken ervoor worden gewaarschuwd dat ze geen gevaarlijke machines mogen bedienen of voertuigen mogen besturen tot vast staat dat ze niet slaperig of duizelig worden van TEMESTA® injectievloeistof.

Patiënten moeten ervoor worden gewaarschuwd gedurende 24 tot 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.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequente bijwerkingen met TEMESTA® injectievloeistof zijn een versterking van de dempende effecten van het middel op het centraal zenuwstelsel. Overmatige slaperigheid en sufheid zijn de belangrijkste bijwerkingen. De gemelde incidenties zijn afhankelijk van de dosis, de toedieningsweg, het gelijktijdige gebruik van andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken en de verwachting van de onderzoeker ten aanzien van de mate en de duur van de sedatie. Een vroegtijdige mobilisatie kan oorzaak zijn van letsels als gevolg van vallen.

Als TEMESTA® injectievloeistof intraveneus wordt toegediend vóór een algehele of lokale anesthesie, vooral bij doses groter dan 0,05 mg/kg of als samen met de aanbevolen doses TEMESTA® ook opiaat-agonisten of partiële agonisten worden gebruikt, kan een overmatige sedatie of sufheid optreden. Deze effecten kunnen mogelijk de coöperativiteit en de communicatie met de patiënt beïnvloeden.

Bij intraveneuze toediening van TEMESTA® injectievloeistof vertoonden patiënten ouder dan 50 jaar een hogere incidentie van overmatige sedatie dan patiënten jonger dan 50 jaar. Rusteloosheid, verwardheid, depressie, huilen, snikken, hallucinaties, duizeligheid en diplopie werden gemeld. Hypertensie en hypotensie werden na gebruik van TEMESTA® injectievloeistof sporadisch waargenomen.

Ademhalingsdepressie en een gedeeltelijke obstructie van de luchtwegen leidend tot tijdelijke hypoventilatie, werden waargenomen met TEMESTA® injectievloeistof. Huiduitslag, nausea en braken werden eveneens incidenteel gemeld bij patiënten behandeld met TEMESTA® injectievloeistof in combinatie met andere middelen tijdens anesthesie en chirurgie.

Tijdens toediening van TEMESTA® injectievloeistof is zeer zelden melkzuur acidose, hyperosmolaliteit of hypotensie gemeld als gevolg van

propyleenglycoltoxiciteit. Geassocieerd met propyleenglycoltoxiciteit zijn non-responsiviteit, tachypnoe, tachycardie, diaphoresse en toxiciteit van het centraal zenuwstelsel, waaronder epileptische aanvallen en intraventriculaire bloedingen.

Eveneens zeer zelden is polyethyleenglycoltoxiciteit gemeld (bijv. acute tubulaire necrose).

Met name bij neonaten met een laag geboortewicht werd na toediening van TEMESTA® injectievloeistof epileptische aanvallen en myoclonus gemeld.

Lokale effecten: pijn, een branderig gevoel en roodheid op de plaats van de injectie werden gemeld na intramusculaire toediening van TEMESTA® injectievloeistof. Lokale flebitis, pijn in de periode onmiddellijk na de injectie en roodheid tijdens de observatieperiode van 24 uur werden gemeld na intraveneuze toediening van TEMESTA® injectievloeistof. Intra-arteriële injectie kan tot arteriospasmen leiden, mogelijk resulterende in gangreen waarvoor een amputatie noodzakelijk kan zijn (zie 4.3 "Contra-indicaties").

4.9 Overdosering

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

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

Behandeling: De behandeling is voornamelijk ondersteunend van aard en moet doorgaan tot het geneesmiddel uit het lichaam is geëlimineerd. Indien nodig gevolgd door algemene ondersteunende maatregelen, controle van de vitale tekens, vloeistof-balans en een strikte observatie van de patiënt. Een adequate ademhaling moet in stand worden gehouden en indien nodig moet kunstmatige beademing worden toegepast. Hypotensie is onwaarschijnlijk maar kan met noradrenaline worden behandeld. Lorazepam wordt slecht gedialyseerd.

Het kan nuttig zijn om bij gehospitaliseerde patiënten voor de behandeling van overdosering met benzodiazepinen de benzodiazepine-antagonist flumazenil te gebruiken. Men dient eerst de produktinformatie van flumazenil te lezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Uitgebreide farmacologische en klinische studies hebben aangetoond dat lorazepam een anxiolytische, sedatieve en anticonvulsieve werking vertoont. Het exacte werkingsmechanisme van de benzodiazepinen is nog niet volledig opgehelderd. Ze blijken hun werking via verschillende mechanismen uit te oefenen. De 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-aminoboter-zuur 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 gegevens

Lorazepam wordt na intramusculaire toediening snel geabsorbeerd. Piekplasmaconcentraties worden ongeveer 60 tot 90 minuten na een intramusculaire toediening bereikt. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeconjugerd lorazepam in het menselijk plasma bedraagt na een intramusculaire of intraveneuze toediening ongeveer 12 à 16 uur. Bij klinisch relevante concentraties wordt lorazepam voor ongeveer 90% gebonden aan plasma-eiwitten.

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E 490), polyethyleenglycol en benzylalcohol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Temesta® mag niet anders worden verdund dan met de in 6.6 genoemde vloeistoffen

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2 °C – 8 °C (in de koelkast) buiten de invloed van licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen met 10 ampullen à 1 ml.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Bij intramusculaire toediening kan TEMESTA® injectievloeistof onverdund diep in een geschikte spiermassa worden geïnjecteerd. Aangezien TEMESTA® injectievloeistof enigszins viskeus is, kan een intramusculaire injectie worden vergemakkelijkt door het te verdunnen met een gelijk volume van een compatibele oplossing (water voor injectie, natriumchloride voor injectie, 5% glucose voor injectie).

Onmiddellijk vóór een intraveneuze toediening moet TEMESTA® injectievloeistof verdund worden met een gelijk volume van een compatibele oplossing. Bij een passende verdunning kan het middel rechtstreeks in een vene 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 als de oplossing verkleurd is of een precipitaat bevat.

Richtlijnen voor dilutie voor intraveneus gebruik: de gewenste hoeveelheid TEMESTA® injectievloeistof in de spuit aspireren, vervolgens langzaam het gewenste volume verdunningsmiddel aspireren. 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 aangezien dit zal leiden tot het vasthouden van lucht.

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

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Postbus 255
2130 AG Hoofddorp
Tel. : 023 - 567 2 567
Fax : 023 - 567 2 599

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

Ingeschreven in het register van geneesmiddelen onder RVG 08192.

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

september 2004

Laatste gedeeltelijke herziening betreft 4.4