

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xilmac, oplossing voor injectie 4 mg/ml

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Xilmac bevat lorazepam. 4 mg lorazepam per 1 ml oplossing voor injectie (4mg/ml).

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ampul met 1 ml oplossing bevat 20,9 mg benzylalcohol, 822,6 mg propyleenglycol en 202,5 mg polyethyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie voor intramusculaire of intraveneuze toediening.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Xilmac oplossing voor injectie is geïndiceerd:

- Als premedicatie.
- Als symptomatische behandeling van pathologische angst en spanning bij patiënten die om wat voor reden niet in staat zijn oraal medicatie tot zich nemen.
- Voor het onder controle brengen van status epilepticus bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen vanaf de leeftijd van 1 maand.

#### 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.: 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 Xilmac 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 Xilmac moeten de doses van andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken worden verminderd.

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

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 lorazepam tabletten kan overwogen worden als verdere behandeling met benzodiazepinen vereist is.

Status epilepticus

*Volwassenen:* 4 mg intraveneus.

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

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

**De infusiesnelheid mag niet meer dan 2 mg/min bedragen.**

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

Wijze van toediening

Zie paragraaf 6.6 voor de gebruiksaanwijzing en verwerkingsinstructies.

Pediatrie patiënten

Het gebruik van Xilmac bij kinderen jonger dan 12 jaar is gecontra-indiceerd, behalve bij het onder controle brengen van status epilepticus (zie ook rubriek 4.1, 4.3 en 4.4).

Gebruik bij ouderen en verzwakte patiënten

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

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

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Xilmac 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.

Xilmac is tevens gecontra-indiceerd bij patiënten met:

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

Xilmac is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 12 jaar, behalve bij het onder controle brengen van status epilepticus.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Intraveneus gebruik

Voor intraveneus gebruik moet Xilmac 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 Xilmac 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 Xilmac 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 Xilmac gedurende 24 uur na de toediening van de laatste dosis onder observatie blijven. Als Xilmac 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 Xilmac) tot letsel kan leiden als gevolg van vallen.

##### Endoscopische procedures

Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van Xilmac 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.

##### Coma/shock

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

##### Gelijktijdig gebruik met scopolamine

Gelijktijdig gebruik van scopolamine met Xilmac 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 Xilmac 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

Xilmac 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 Xilmac

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

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.

#### Verminderde nier- of leverfunctie

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.

#### Nierinsufficiëntie

Xilmac wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als Xilmac 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.

#### Acuut nauwe kamerhoek glaucoom

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

#### 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, 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.

### Hypotensie

Hoewel tijdens behandeling met benzodiazepinen hypotensie slechts zelden voorkomt, is bij behandeling 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 / 8 uur ononderbroken te slapen (zie tevens rubriek 4.8).

### Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen, zoals Xilmac, of verwante geneesmiddelen, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om Xilmac, 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 respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

### Oudere patiënten

Zoals met elke premedicatie is uiterste zorgvuldigheid vereist bij toediening van Xilmac aan ouderen of zwaar zieke patiënten en aan patiënten met een beperkte longreserve (COPD, slaap-apnoesyndroom), wegens de mogelijkheid van apnoe en/of hypoxische hartstilstand. 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 oudere patiënten dient een verlaagde dosis te worden gegeven (zie rubriek 4.2).

### Pediatrische patiënten

Het gebruik van Xilmac bij kinderen jonger dan 12 jaar is gecontra-indiceerd, behalve bij het onder controle brengen van status epilepticus (zie rubriek 4.1, 4.2 en 4.3).

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

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

Kinderen kunnen gevoelig zijn voor de overige hulpstoffen van Xilmac: benzylalcohol, polyethyleenglycol en propyleenglycol. Benzylalcohol kan toxische reacties of anafylactoïde reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen tot 3 jaar (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

#### Informatie over hulpstoffen

##### *Propyleenglycol*

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

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

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

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

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

Toediening van  $\geq 50$  mg/kg/dag propyleenglycol aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven dient alleen van geval tot geval te worden overwogen (zie rubriek 4.6).

##### *Benzylalcohol*

Xilmac oplossing voor injectie bevat benzylalcohol (zie rubriek 2).

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

##### *Polyethyleenglycol*

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

### Geneesmiddelenmisbruik en afhankelijkheid

Er zijn geen klinische gegevens ten aanzien van abusief of afhankelijk gebruik van Xilmac. Op basis van ervaringen met orale benzodiazepinen, moeten artsen er evenwel op bedacht zijn dat herhaalde toediening van Xilmac 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 alcohol- of drugsmisbruik. 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 product 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**

Het gelijktijdig gebruik met alcohol wordt niet aangeraden.

Benzodiazepinen, waaronder Xilmac, 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.

#### Opioiden:

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen, zoals Xilmac, of verwante geneesmiddelen met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, 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).

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

Bij gelijktijdig gebruik van scopolamine met Xilmac 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 Xilmac werden geen interacties met laboratoriumtests waargenomen of gemeld.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van lorazepam tijdens zwangerschap. Wanneer lorazepam laat in de zwangerschap wordt toegediend kan ten gevolge van de farmacologische werking van de stof bij het pasgeboren kind hypotonie, ademhalingsdepressie en hypothermie (Floppy Infant Syndrome) optreden. Bij langdurig gebruik tot aan de partus kunnen bij het kind onthoudingsverschijnselen optreden. Dierexperimentele studies wijzen geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Xilmac 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.

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

### Borstvoeding

Lorazepam gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Tijdens het gebruik van Xilmac wordt het geven van borstvoeding ontraden.

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

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 Xilmac.

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**

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.

***Bloed- en lymfestelselaandoeningen:***

Zelden: bloeddyscrasie

***Psychische stoornissen:***

Soms: verwardheid, depressie, emotionele vervlakking, slaapstoornissen, verandering in de libido;

Zelden: tijdelijke anterograde amnesie of geheugenstoornis, paradoxale reacties.

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

***Zenuwstelselaandoeningen:***

Vaak: slaperigheid overdag, sufheid, duizeligheid, ataxie;

Soms: hoofdpijn, verminderde oplettendheid.

***Oogaandoeningen:***

Soms: gezichtsstoornissen, diplopie.

***Bloedvataandoeningen:***

Zelden: hypotensie, hypertensie.

***Maagdarmstelselaandoeningen:***

Soms: misselijkheid, gastro-intestinale symptomen.

***Lever- en galaandoeningen:***

Zelden: abnormale leverfunctietesten.

***Huid- en onderhuidaandoeningen:***

Soms: allergische huidreacties.

***Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:***

Vaak: spierzwakte.

***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:***

Zeer vaak: vermoeidheid.

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

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

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

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 doeltreffendheid van het sedatieve en hypnotische effect van benzodiazepinen kan optreden na een herhaald gebruik gedurende meerdere weken. Tolerantie voor de effecten van benzodiazepinen kan optreden na herhaald gebruik.

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 Xilmac, alleen en in een hogere dosis dan aanbevolen of in de aanbevolen dosis samen met andere middelen gebruikt 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 Xilmac 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 Xilmac is zeer zelden propyleenglycoltoxiciteit (bijv. lactaatacidose, hyperosmolaliteit, hypotensie) en polyethyleenglycol toxiciteit (bijv. acute tubulaire necrose) gemeld. Overige symptomen van polypropyleenglycoltoxiciteit zijn non-responsiviteit, tachypnoe, tachycardia, diaphoresis 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 Xilmac (ook bij therapeutische doseringen) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid. Symptomen die werden gemeld na stopzetting van een behandeling met benzodiazepinen zijn ondermeer: hoofdpijn, spierpijn, angst, spanning, depressie, slapeloosheid, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid, zweten en reboundverschijnselen waarbij de symptomen die aanleiding gaven tot de behandeling met benzodiazepinen in versterkte mate terugkeren. Het kan moeilijk zijn om deze symptomen te onderscheiden van de oorspronkelijke symptomen waarvoor het product werd voorgeschreven.

In ernstige gevallen kunnen volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, oorsuizing, gevoelloosheid en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamen 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomen en behandeling van overdosering

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

Bij behandeling van overdosering met gelijk welk geneesmiddel 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, variërende van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen bestaan de symptomen ondermeer uit slaperigheid, mentale verwardheid en lethargie. In ernstigere gevallen kunnen

symptomen optreden zoals ataxie, hypotensie, hypotonie, respiratoire depressie, zelden coma (stadium 1 tot 3) en, zeer zelden, het overlijden van de patiënt.

Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

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

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

Medische controle is noodzakelijk.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Lorazepam is een benzodiazepine. Het heeft anxiolytische, sedatieve, hypnotische, anticonvulsieve en spierontspannende eigenschappen. Het exacte werkingsmechanisme van de benzodiazepinen is nog niet volledig opgehelderd. Ze blijken hun activiteit via verschillende mechanismen uit te oefenen. De benzodiazepinen oefenen hun effecten waarschijnlijk uit door binding aan specifieke receptoren op verschillende plaatsen in het centrale zenuwstelsel. Hierbij versterken ze de synaptische of presynaptische remming die door tussenkomst van gamma-aminoboterzuur tot stand wordt gebracht, of oefenen ze een rechtstreekse invloed uit op de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het opwekken van de actiepotentialen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Lorazepam wordt na intramusculaire toediening snel en vrijwel volledig geabsorbeerd.

Piekplasmaconcentraties worden ongeveer 60 tot 90 minuten na een intramusculaire toediening bereikt.

#### Distributie

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

### Metabolisme

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

Lorazepam heeft geen belangrijke actieve metabolieten.

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

### Eliminatie

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

### Speciale populaties

#### *Effect van leeftijd/Kinderen*

Pasgeborenen (van 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 pasgeborenen met neonatale asfyxie met 40% verlaagd ten opzichte van normale volwassenen. Alle pasgeborenen hadden een zwangerschapsleeftijd van  $\geq 37$  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 (pasgeborenen uitgezonderd) wijzen ook op een vergelijkbare farmacokinetiek bij volwassenen.

#### *Effect van leeftijd/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.

#### *Effect van geslacht*

Het geslacht heeft geen effect op de farmacokinetiek van lorazepam.

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Farmacokinetische onderzoeken met enkelvoudige doses bij patiënten met verschillende gradaties van nierinsufficiëntie, variërend van een licht verminderde nierfunctie tot nierfalen, hebben geen significante veranderingen in absorptie, klaring of uitscheiding van lorazepam gerapporteerd. Hemodialyse had geen significant effect op de farmacokinetiek van niet-gemetaboliseerd lorazepam, maar zorgde voor een substantiële klaring van het inactieve glucuronide uit het plasma.

#### *Leverziekte*

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen relevante gegevens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Propyleenglycol (E1520), polyethyleenglycol 400 (macrogol 400) en benzylalcohol.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

15 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2° - 8°C). Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Heldere, type I glazen ampullen van 2 ml met gele breukring. Verpakkingen met 10 ampullen à 1 ml.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Xilmac is licht visceus als het koud is.

#### Intramusculaire toediening:

Om intramusculaire toediening te vergemakkelijken wordt een verdunning van Xilmac met een gelijk volume van een compatibele oplossing aanbevolen, zoals natriumchloride voor injectie of water voor injectie. Xilmac kan ook onverdund intramusculair toegediend worden als het diep in een grote spiermassa gegeven wordt.

#### Intraveneuze toediening:

Bij intraveneuze toediening dient Xilmac altijd met een gelijk volume verdund te worden met natriumchloride voor injectie of 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 partikels of verkleuringen. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd is of een precipitaat bevat.

#### Richtlijnen voor verdunning voor intraveneus gebruik

De gewenste hoeveelheid Xilmac 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 het vasthouden van lucht.

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

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

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

Ingeschreven in het register van geneesmiddelen onder RVG 08192

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 november 1976  
Datum van laatste herziening van de vergunning: 24 november 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 1 januari 2023.