

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Midazolam Accord 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat midazolamhydrochloride overeenkomend met 1 mg midazolam.
Elke voorgevulde spuit van 5 ml bevat midazolamhydrochloride overeenkomend met 5 mg midazolam.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Bevat 3,53 mg natrium (onder de vorm van natriumchloride) per ml oplossing voor injectie of infusie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde injectiespuit (met maatverdeling van 0,1 ml)

Heldere, kleurloze tot bleekgele oplossing, vrij van deeltjes, met een pH in het bereik van 2,9 - 3,7 en een osmolaliteit van 270 - 330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Midazolam Accord is een kortwerkend, slaapinducerend geneesmiddel dat is geïndiceerd:

Bij volwassenen:

- “BEWUSTZIJSVERLAGING” vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie.
- ANESTHESIE
 - Premedicatie vóór inleiding van anesthesie
 - Inleiding van anesthesie
 - Als sedatieve component bij gecombineerde anesthesie.
- SEDATIE OP DE INTENSIVE CARE (i.c.)

Bij kinderen:

- “*Bewustzijnsverlaging*” vóór en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie.
- *Anesthesie*
 - Premedicatie vóór inleiding van anesthesie
- *Sedatie op de intensive care (i.c.)*

4.2 Dosering en wijze van toediening

Midazolam Accord wordt aanbevolen voor gebruik bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder.

Standaarddosering

Midazolam is een krachtig sedatief middel waarbij titratie en langzame toediening vereist zijn. Titratie wordt ten sterkste aanbevolen om op veilige wijze het gewenste sedatieniveau te bereiken op geleide

van de klinische behoefte, de fysieke status, de leeftijd en de concomiterende medicatie. Bij volwassenen boven de 60 jaar, bij verzwakte of chronisch zieke patiënten en bij pediatrie patiënten dient de dosering voorzichtig te worden bepaald waarbij de bij elke patiënt behorende risicofactoren in aanmerking dienen te worden genomen. Standaarddoseringen worden in de tabel hieronder aangegeven.

Aanvullende bijzonderheden staan in de tekst onder de tabel.

Indicatie	Volwassenen < 60 jaar	Volwassenen ≥ 60 jaar / verzwakt of chronisch ziek	Kinderen (≥ 12 jaar)
Bewustzijnsverlaging	<i>IV</i> Startdosis: 2-2,5 mg Titratiedoses: 1 mg Totale dosis: 3,5-7,5 mg	<i>IV</i> Startdosis: 0,5-1 mg Titratiedoses: 0,5-1 mg Totale dosis: <3,5 mg	<i>IV</i> Hetzelfde als bij volwassenen. <i>IM</i> 0,05-0,15 mg/kg
Anesthesie premedicatie	<i>IV</i> 1-2 mg herhaald <i>IM</i> 0,07-0,1 mg/kg	<i>IV</i> Startdosis: 0,5 mg Langzame omhoog titratie zonodig <i>IM</i> 0,025-0,05 mg/kg	<i>IM</i> 0,07-0,1 mg/kg
Anesthesie inleiding	<i>IV</i> 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 zonder premedicatie)	<i>IV</i> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 zonder premedicatie)	
Sedatieve component bij gecombineerde anesthesie	<i>IV</i> intermitterende doses van 0,03-0,1 mg/kg of continu infuus van 0,03-0,1 mg/kg/u	<i>IV</i> lagere doses dan aanbevolen voor volwassenen < 60 jaar	
Sedatie in de i.c.	<i>IV</i> Oplaaddosis: 0,03-0,3 mg/kg met stapsgewijze verhogingen van 1-2,5 mg Onderhoudsdosis: 0,03-0,2 mg/kg/u		<i>IV</i> Oplaaddosis: 0,05-0,2 mg/kg Onderhoudsdosis: 0,03-0,12 mg/kg/u

Dosering bij "bewustzijnsverlaging"

Om een "bewustzijnsverlaging" voorafgaand aan een diagnostische of chirurgische ingreep te bereiken, wordt midazolam intraveneus toegediend. De dosis moet individueel worden aangepast en moet getitreerd worden en mag niet door een snelle of enkelvoudige bolusinjectie worden toegediend. Het begin van de sedatie kan per individu verschillen afhankelijk van de fysieke gesteldheid van de patiënt en de precieze wijze van doseren (bv de snelheid van toediening en de toegediende hoeveelheid). Indien nodig kunnen, op geleide van de individuele behoefte van de patiënt, aanvullende doses gegeven worden. Ongeveer 2 minuten na de injectie begint het middel te werken. Het maximale effect wordt binnen 5 tot 10 minuten bereikt.

Volwassenen:

De IV injectie van midazolam dient langzaam te geschieden met een snelheid van ongeveer 1 mg in 30 seconden.

Bij *volwassenen beneden de 60 jaar* bedraagt de startdosering 2 tot 2,5 mg, toe te dienen 5 tot 10 minuten voor het begin van de ingreep. Indien nodig kunnen vervolgdoses van 1 mg worden gegeven.

Het blijkt dat de gemiddelde totale dosis varieert van 3,5 tot 7,5 mg. Een totale dosis groter dan 5 mg is gewoonlijk niet nodig.

Bij volwassenen boven de 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten, moet de aanvangsdosis verlaagd worden naar 0,5 tot 1 mg en 5-10 minuten voor aanvang van de procedure worden toegediend. Indien nodig kunnen vervolgdoses van 0,5 tot 1 mg worden gegeven. Omdat het piekeffect bij deze patiënten mogelijk minder snel wordt bereikt, moet eventuele extra midazolam zeer langzaam en voorzichtig worden getitreerd. Een totale dosis groter dan 3,5 mg is gewoonlijk niet nodig.

Kinderen (≥ 12 jaar):

IV toediening:

Midazolam dient langzaam getitreerd te worden tot het gewenste klinisch effect is bereikt. De startdosis moet over 2 tot 3 minuten worden toegediend. Daarna moet 2 tot 5 minuten worden gewacht om het sedatieve effect ten volle te kunnen beoordelen alvorens te beginnen met de ingreep of voordat een dosis wordt herhaald. Als verdere sedatie noodzakelijk is, ga dan door met titreren middels kleine stapsgewijze verhogingen tot het gepaste sedatieniveau is bereikt.

- Pediatriche patiënten van 12 jaar en ouder: dosering als bij volwassenen.

IM toediening: De gebruikte doses variëren van 0,05 tot 0,15 mg/kg. Een totale dosis groter dan 10,0 mg is gewoonlijk niet nodig. Deze wijze van toedienen dient slechts in uitzonderlijke gevallen gebruikt te worden.

Dosering bij anesthesie

Premedicatie

Premedicatie met midazolam, kort voor een ingreep toegediend, veroorzaakt sedatie (inductie van slaap of slaperigheid en vermindering van ongerustheid) en pre-operatief geheugenverlies. Midazolam kan ook worden toegediend in combinatie met anticholinergica. Bij deze indicatie dient midazolam intraveneus of intramusculair diep in een grote spiermassa te worden toegediend 20 tot 60 minuten vóór de inleiding van de anesthesie. Na toediening voor premedicatie is *nauwlettende en voortdurende observatie van de patiënt verplicht* omdat de interindividuele gevoeligheid kan variëren en overdoseringssymptomen kunnen optreden.

Volwassenen:

Voor pre-operatieve sedatie en om het herinneringsvermogen voor pre-operatieve gebeurtenissen te verminderen, bedraagt de aanbevolen dosis voor volwassenen met ASA fysieke statusclassificatie I & II en beneden de 60 jaar *1-2 mg IV herhaald indien nodig of 0,07 tot 0,1 mg/kg IM* toegediend. Wanneer midazolam wordt toegediend aan volwassenen boven de 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten, moet de dosis worden verlaagd en individueel aangepast. *De aanbevolen IV startdosis is 0,5 mg en moet indien nodig langzaam omhoog worden getitreerd.* Een dosis van 0,025 tot 0,05 mg/kg, intramusculair toegediend, wordt aanbevolen. *In geval van gelijktijdige toediening van narcotica dient de midazolam dosis te worden verminderd.* De gebruikelijke dosis bedraagt 2 tot 3 mg.

Kinderen (≥ 12 jaar):

IM toediening: Omdat i.m. toediening pijnlijk is, moet deze wijze van toedienen slechts in uitzonderlijke gevallen gebruikt worden. Het is aangetoond dat doses variërend van 0,07 tot 0,1 mg/kg midazolam, intramusculair toegediend, effectief en veilig zijn.

Inleiding

Volwassenen:

Wanneer midazolam wordt gebruikt voor inleiding van de anesthesie voordat andere anesthetica zijn toegediend, is de individuele respons wisselend. De dosis moet worden getitreerd tot het gewenste effect op geleide van de leeftijd en de klinische status van de patiënt. Wanneer midazolam voorafgaand aan of in combinatie met andere IV- of inhalatiemiddelen voor inleiding van de anesthesie wordt gebruikt, dient de startdosis van elk middel beduidend verlaagd te worden, *soms zelfs tot 25% van de gebruikelijke startdosis van de individuele middelen.*

Het gewenste anesthesieniveau wordt door trapsgewijze titratie bereikt. De IV inleidingsdosis midazolam dient langzaam stapsgewijs gegeven te worden. Elke stap van niet meer dan 5 mg moet geïnjecteerd worden over 20 tot 30 seconden met 2 minuten tussen de opeenvolgende stappen.

Bij volwassenen na pre-medicatie onder de 60 jaar zal een IV dosis van 0,15 tot 0,2 mg/kg gewoonlijk voldoende zijn.

- *Bij volwassenen onder de 60 jaar zonder premedicatie* kan de dosis hoger zijn (0,3 tot 0,35 mg/kg IV). Indien noodzakelijk kunnen stapsgewijze verhogingen van ongeveer 25 % van de startdosis bij de betreffende patiënt worden gebruikt om de inleiding te voltooien. Daarvoor in de plaats kan de inleiding ook voltooid worden met inhalatieanesthetica. In resistente gevallen kan een totale dosis tot 0,6 mg/kg voor de inleiding gebruikt worden maar zulke hogere doses kunnen het bijkomen uit narcose vertragen.
- *Bij volwassenen na pre-medicatie ouder dan 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten* dient de dosis beduidend verlaagd te worden, bijv. naar 0,05 – 0,15 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 20-30 seconden en moet 2 minuten op het effect worden gewacht.
- *Volwassenen boven de 60 jaar zonder premedicatie* hebben gewoonlijk meer midazolam nodig voor de inleiding; een startdosis van 0,15 tot 0,3 mg/kg wordt aanbevolen. Bij patiënten zonder premedicatie met een ernstige systemische aandoening of met anderszins verzwakte conditie is gewoonlijk minder midazolam vereist voor de inleiding. Een startdosis van 0,15 tot 0,25 mg/kg zal gewoonlijk voldoende zijn.

Als sedatieve component bij gecombineerde anesthesie

Volwassenen:

Midazolam kan als sedatieve component bij gecombineerde anesthesie worden gebruikt door ofwel intermitterend kleine vervolgdoses IV toe te dienen (variërend tussen 0,03 en 0,1 mg/kg) ofwel door een continu intraveneus infuus met midazolam toe te dienen (variërend tussen 0,03 en 0,1 mg/kg/u) doorgaans in combinatie met analgetica. De dosis en de dosisintervallen variëren naargelang de individuele reactie van de patiënt.

Bij volwassenen ouder dan 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten zijn lagere onderhoudsdoses vereist.

Sedatie op de intensive care (i.c.)

Het gewenste sedatieniveau wordt bereikt door midazolam trapsgewijs te titreren gevolgd door ofwel een continu infuus ofwel door intermitterende bolusinjecties naargelang de klinische behoefte, de fysieke status, leeftijd en concomiterende medicatie (*zie rubriek 4.5*).

Volwassenen:

IV oplaaddosis: 0,03 tot 0,3 mg/kg dient langzaam stapsgewijs gegeven te worden. Elke stap van 1 tot 2,5 mg moet geïnjecteerd worden over 20 tot 30 seconden met 2 minuten tussen de opeenvolgende stappen. Bij patiënten met hypovolemie, vasoconstrictie of hypothermie dient de oplaaddosis te worden verlaagd of achterwege gelaten te worden.

Wanneer midazolam samen met krachtige analgetica wordt toegediend, dienen deze laatste middelen eerst te worden gegeven zodat het sedatieve effect tengevolge van de midazolamtoediening, op veilige wijze al titrerend toegevoegd kan worden aan het sedatieve effect tengevolge van de analgeticumtoediening.

IV onderhoudsdosering: de doses kunnen variëren van 0,03 tot 0,2 mg/kg/u. Bij patiënten met hypovolemie, vasoconstrictie of hypothermie dient de onderhoudsdosering te worden verlaagd. Het sedatieniveau dient regelmatig beoordeeld te worden. In geval van langdurige sedatie kan zich gewenning ontwikkelen met als gevolg dat de dosis mogelijk moet worden verhoogd.

Kinderen (≥ 12 jaar):

Bij geïntubeerde en beademde pediatrie patiënten moet een oplaaddosis van 0,05 tot 0,2 mg/kg langzaam intraveneus worden toegediend over ten minste 2 tot 3 minuten om het gewenste klinische effect te bewerkstelligen. Midazolam mag niet snel intraveneus worden toegediend. De oplaaddosis

wordt gevolgd door een continu intraveneus infuus met 0,03 tot 0,12 mg/kg/u (0,5 tot 2 µg/kg/min). Indien vereist kan de infusiesnelheid verhoogd of verlaagd worden (in het algemeen met 25% van de snelheid van de initiële infusie of de vervolginfusie) of aanvullende intraveneuze doses midazolam kunnen worden toegediend om het verlangde effect te verhogen of te handhaven. Wanneer een infusie met midazolam wordt ingesteld bij hemodynamisch gecompromitteerde patiënten, moet de gebruikelijke oplaaddosis met kleine stapjes getitreerd worden en moet de patiënt gecontroleerd worden op hemodynamische instabiliteit bijv. hypotensie. Deze patiënten zijn ook kwetsbaar voor de onderdrukkende effecten van midazolam op de ademhaling en een zorgvuldige controle van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist.

Gebruik bij speciale populaties

Nierfunctiestoornissen:

Bij patiënten met ernstige nieraandoeningen (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) kan midazolam samengaan met een diepere en verlengde sedatie, mogelijk met klinisch relevante respiratoire en cardiovasculaire depressie. Daarom dient midazolam bij deze patiëntenpopulatie zorgvuldig te worden gedoseerd en getitreerd voor het gewenste effect (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met nierfalen (creatinineklaring < 10 ml/min) is de farmacokinetiek van ongebonden midazolam na een enkelvoudige i.v. De dosis is vergelijkbaar met die gerapporteerd bij gezonde vrijwilligers. Na langdurige infusie bij patiënten op de intensive care (IC) was de gemiddelde duur van het sedatieve effect bij de populatie met nierfalen echter aanzienlijk toegenomen, hoogstwaarschijnlijk als gevolg van accumulatie van 1'-hydroxymidazolamglucuronide (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Leveraandoeningen verminderen de klaring van intraveneus midazolam, gevolgd door verhoging van de terminale halfwaardetijd. Daarom moeten de klinische effecten bij patiënten met leverinsufficiëntie mogelijk sterker en langduriger zijn. Het kan nodig zijn de vereiste dosis midazolam te verlagen en er moet een goede monitoring van de vitale functies plaatsvinden. (Zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Midazolam Accord mag niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 12 jaar omdat de maatverdeling op de voorgevulde spuit niet nauwkeurig genoeg is om aan deze populatie toe te dienen. Voor deze populatie zijn echter andere formuleringen van midazolam beschikbaar.

Als de hoeveelheid te injecteren geneesmiddel moet worden aangepast op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt, dient u de voorgevulde spuiten met merktekens te gebruiken om het vereiste volume te bereiken. In het geval van een IV of IM bolusinjectie moet het teveel vóór de injectie worden afgevoerd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde *hulpstoffen*.

Het gebruik voor “bewustzijnsverlaging” bij patiënten met ernstige ademhalingsinsufficiëntie of acute ademhalingsdepressie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Midazolam mag uitsluitend toegediend worden door ervaren artsen in een omgeving die volledig uitgerust is voor het monitoren en voor de ondersteuning van respiratoire en cardiovasculaire functie en door personen die speciaal opgeleid zijn in het herkennen en het onder controle houden van verwachte bijwerkingen waaronder respiratoire en cardiale reanimatie. Er zijn gevallen van ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen gerapporteerd. Deze bestonden ondermeer uit ademhalingsdepressie, apnoe, ademstilstand en/of hartstilstand. De kans op dergelijke levensbedreigende incidenten is groter als de injectie te snel wordt toegediend of als een hoge dosering wordt gegeven (zie rubriek 4.8).

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen.

Extra voorzichtigheid is vereist voor de indicatie van "bewustzijnsverlaging" bij patiënten met een verzwakte respiratoire functie.

Na toediening voor premedicatie is adequate observatie van de patiënt verplicht omdat de interindividuele gevoeligheid kan variëren en overdoseringssymptomen kunnen optreden.

Speciale voorzorgen dienen betracht te worden wanneer midazolam wordt toegediend aan patiënten met een hoog risico:

- volwassenen ouder dan 60 jaar
- chronisch zieke of verzwakte patiënten bv,
- patiënten met een chronische ademhalingsinsufficiëntie
- patiënten met chronische nierinsufficiëntie, patiënten met verminderde leverfunctie (benzodiazepinen kunnen neerslaan of encefalopathie verergeren bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie), of patiënten met een verminderde hartfunctie.
- pediatrie patiënten, vooral die met cardiovasculaire instabiliteit.

Deze patiënten met een hoog risico vereisen een lagere dosering (zie rubriek 4.2) en moeten continu gecontroleerd worden op vroege tekenen van veranderingen van vitale functies.

Bijzondere zorgvuldigheid is vereist wanneer midazolam wordt toegediend aan patiënten met myasthenia gravis, zoals ook het geval is bij elk middel met CZS onderdrukkende en/of spierverslappende eigenschappen.

Gewenning

Bij gebruik van midazolam voor langdurige sedatie op de i.c. is enig effectiviteitsverlies gemeld.

Afhankelijkheid

Wanneer midazolam wordt gebruikt voor langdurige sedatie op de i.c., moet men in gedachten houden dat fysieke afhankelijkheid van midazolam kan ontstaan. Het gevaar voor afhankelijkheid stijgt naarmate de dosis en de duur van de behandeling toenemen; tevens is het groter bij patiënten met een medisch verleden van alcohol en/of drugsmisbruik (zie rubriek 4.8).

Ontwenningssverschijnselen

Tijdens een langdurige behandeling met midazolam op de i.c. kan zich een fysieke afhankelijkheid ontwikkelen. Het plotseling stoppen met de behandeling zal daarom gepaard gaan met ontwenningssverschijnselen. De volgende symptomen kunnen zich voordoen: hoofdpijn, diarree, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid, slaapstoornissen, stemmingsveranderingen, hallucinaties en convulsies. In ernstige gevallen kunnen ook de volgende symptomen optreden: depersonalisatie, gevoelloosheid en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact. Omdat het risico van ontwenningssverschijnselen groter is na plotseling stoppen van de behandeling, wordt aanbevolen om de doses geleidelijk te verminderen.

Amnesie

Anterograde amnesie kan voorkomen met therapeutische doses (dikwijls is dit verschijnsel zeer gewenst in situaties zoals vóór en tijdens een chirurgische of diagnostische ingreep). De duur ervan is direct gerelateerd aan de toegediende dosis, met een toenemend risico bij hogere doseringen. Tengevolge van langdurige amnesie kunnen zich problemen voordoen bij poliklinische patiënten die na een ingreep worden ontslagen. Na parenteraal behandeld te zijn met midazolam mogen patiënten uitsluitend onder begeleiding ziekenhuis of behandelkamer verlaten.

Paradoxe reacties

Het voorkomen van paradoxale reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch-clonische convulsies en spiertremor), hyperactiviteit, vijandigheid,

wanen, boosheid, agressie, angst, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, ongepast gedrag en andere afwijkende gedragseffecten, paroxismale opwinding en geweldpleging is gemeld bij midazolam. Deze reacties kunnen voorkomen bij hoge doses en/of als de injectie snel wordt gegeven. Dit soort reacties is het meest gemeld bij kinderen en bejaarden. Indien deze reacties optreden, dient te worden overwogen te stoppen met dit geneesmiddel.

Veranderde uitscheiding van midazolam

De uitscheiding van midazolam kan veranderen bij patiënten die middelen krijgen die CYP3A4 remmen of induceren *en het kan nodig zijn de dosering van midazolam aan te passen* (zie rubriek 4.5).

De eliminatie van midazolam kan ook vertraagd zijn bij patiënten met leverdisfunctie, een laag hartminuutvolume en bij neonaten (zie rubriek 5.2).

Slaapapneu

Midazolam moet met grote zorgvuldigheid worden gebruikt bij patiënten met het slaapapneusyndroom en de patiënten moeten regelmatig worden gemonitord.

Gelijktijdig gebruik met alcohol/CZS-depressiva

Het gelijktijdige gebruik van midazolam met alcohol en/of CZS depressiva dient te worden vermeden. Dit gelijktijdige gebruik kan mogelijk de klinische effecten van midazolam verhogen, waaronder mogelijk ernstige sedatie dat zou kunnen leiden tot coma of dood, of klinisch relevante ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.5).

Medische voorgeschiedenis van alcohol of drugsmisbruik:

Gebruik van midazolam dient, evenals andere benzodiazepinen, vermeden te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol en drugsmisbruik.

Ontslagcriteria

Na behandeling met midazolam, dienen patiënten alleen uit ziekenhuis of behandelkamer ontslagen te worden op aanbeveling van de behandelend arts en onder begeleiding van een aanwezige. Het wordt aanbevolen dat de patiënt begeleid wordt bij het naar huis gaan na het ontslag.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Midazolam wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).

Inhibitoren en inductoren van CYP3A hebben het vermogen om respectievelijk plasmaconcentraties te verhogen en te verlagen, en vervolgens de effecten van midazolam, waardoor dosisaanpassingen nodig worden.

Farmacokinetische interacties met CYP3A4 inhibitoren of inductoren zijn meer uitgesproken bij orale toediening in vergelijking met intraveneus toegediende midazolam, met name omdat CYP3A4 ook voorkomt in het bovenste deel van het maag-darmstelsel. Dit komt omdat voor de orale route zowel systemische klaring als beschikbaarheid wordt veranderd terwijl bij parenterale route alleen de verandering in de systemische klaring effectief wordt.

Na een enkelvoudige dosering van intraveneus midazolam zal de consequentie voor het maximale klinische effect door CYP3A4 remming klein zijn terwijl de duur van het effect verlengd kan zijn. Echter, na voortdurende dosering van midazolam zal zowel de grootte als de duur van het effect toenemen in de aanwezigheid van CYP3A4 remming.

Er zijn geen beschikbare onderzoeken naar CYP3A4 modulatie op de farmacokinetiek van midazolam na rectale en intramusculaire toediening. Er wordt verwacht dat deze interacties minder uitgesproken zullen zijn voor de rectale route dan voor de orale route, omdat het maag-darmkanaal wordt omzeild, terwijl na IM-toediening de effecten van CYP3A4-modulatie niet substantieel zouden moeten verschillen van die waargenomen bij IV midazolam.

Het wordt daarom aanbevolen om de klinische effecten en vitale functies zorgvuldig te controleren bij gelijktijdige toediening met een CYP3A4 remmer. De klinische effecten van midazolam kunnen sterker zijn en ook langer aanhouden, en een lagere dosis kan nodig zijn.

Met name toediening van hoge doses midazolam of langdurige infusies met midazolam bij patiënten die sterke CYP3A4 remmers krijgen (bijv. bij intensive care), kunnen echter leiden tot een lang aanhoudend hypnotisch effect, een vertraagd bijkomen uit narcose en ademhalingsdepressie, waardoor dosisaanpassingen nodig worden.

Met betrekking tot inductie dient er rekening mee gehouden te worden dat het inducerende effect enige dagen nodig heeft om het maximale effect te bereiken en ook enige dagen om te verdwijnen. In tegenstelling tot een behandeling van enige dagen met een inductor, wordt van een kortdurende behandeling verwacht dat het een minder duidelijke geneesmiddelinteractie heeft met midazolam. Echter, voor sterke inductoren kan een relevante inductie zelfs na een kortdurende behandeling niet uitgesloten worden.

Van midazolam is niet bekend dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen verandert. Het effect van midazolam kan zwakker zijn en korter aanhouden bij gelijktijdige toediening met een CYP3A inductor, en een hogere dosis kan nodig zijn.

Geneesmiddelen die CYP3A remmen

Azol-antimycotica

- Ketoconazol verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam 5-voudig terwijl de terminale halfwaardetijd ongeveer 3-voudig toenam. Indien parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met de sterke CYP3A inhibitor ketoconazol, dient dit te gebeuren op een i.c. of gelijksoortige omgeving verzekerd van nauwkeurige klinische monitoring en geschikte medische controle in geval van ademhalingsdepressie en/of aanhoudende sedatie. Verspreide dosering en aanpassing van de dosering dient te worden overwogen, vooral wanneer meer dan een enkelvoudige intraveneuze dosis midazolam wordt toegediend. Dezelfde aanbeveling kan ook van toepassing zijn voor andere azol-mycotica (zie hieronder) omdat verhoogde sedatieve effecten van intraveneus midazolam gemeld zijn, hoewel in mindere mate.
- Voriconazol verhoogde de blootstelling aan intraveneus midazolam 3-4-voudig, terwijl de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 3-voudig toenam.
- Fluconazol en itraconazol verhoogden beiden de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam 2-3-voudig, gepaard gaande met een toename van de terminale halfwaardetijd met respectievelijk 2,4-voud voor itraconazol en 1,5-voud voor fluconazol.
- Posaconazol verhoogde de plasma concentraties van intraveneus midazolam met ongeveer 2-voud.

In gedachten moet worden gehouden dat indien midazolam oraal toegediend wordt, de blootstelling drastisch hoger zal zijn dan in de bovenstaande informatie, met name voor ketoconazol, itraconazol, voriconazol.

Midazolam injectiespuiten zijn niet geïndiceerd voor orale toediening.

Macrolide antibiotica

- Erytromycine verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam ongeveer 1,6-2-voudig, gepaard gaande met een 1,5-1,8-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd van midazolam.
- Claritromycine verhoogde de plasmaconcentraties van midazolam tot 2,5-voudig, gepaard gaande met een 1,5-2-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- Telitromycine verhoogde de plasmaniveaus van oraal midazolam 6-voudig.
- Roxithromycine: hoewel er geen informatie beschikbaar is over roxithromycine met intraveneus midazolam, wijst het milde effect op de terminale halfwaardetijd van oraal toegediende midazolam tabletten, een toename van 30%, er op dat de effecten van roxithromycine op intraveneus midazolam klein kan zijn.

Intraveneuze anesthetica

- Intraveneus propofol verhoogde de AUC en halfwaardetijd van intraveneus midazolam 1,6-voudig.

Proteaseremmers

- Saquinavir en andere HIV-protease remmers: gelijktijdige toediening van proteaseremmers kan een grote toename van de midazolamconcentratie veroorzaken. Na gelijktijdige toediening van ritonavir-versterkt lopinavir, nam de plasmaconcentratie van intraveneus midazolam 5,4-voudig toe, gepaard gaande met een gelijkwaardige toename van de terminale halfwaardetijd. Wanneer parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met HIV proteaseremmers, dient de behandeling plaats te vinden in een omgeving als beschreven in de bovenstaande rubriek voor azol-antimycotica, ketoconazol.
- HCV-proteaseremmers: boceprevir en telaprevir vertragen de midazolam klaring. Dit effect resulteerde in een 3,4-voudige toename van midazolam AUC na intraveneuze toediening en verlengde de eliminatiehalfwaardetijd 4-voudig.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- Gebaseerd op gegevens van andere CYP3A4-remmers kan worden verwacht dat de plasmaconcentraties van midazolam significant hoger zullen zijn indien midazolam oraal wordt toegediend. Daarom dienen proteaseremmers niet gelijktijdig toegediend te worden met oraal toegediende midazolam.

Calciumkanaalblokkers

- Diltiazem: een enkele dosis diltiazem toegediend aan patiënten die een coronaire bypassoperatie ondergingen, verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met ongeveer 25% en de terminale halfwaardetijd was verlengd met 43%. Dit was minder dan de 4-voudige toename die was waargenomen na orale toediening van midazolam.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- Verapamil verhoogde de plasmaconcentraties van oraal midazolam met 3-voud. De terminale halfwaardetijd van midazolam was toegenomen met 41%.

Overige geneesmiddelen / kruiden

- Atorvastatine vertoonde een 1,4-voudige toename van de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam vergeleken met de controlegroep.
- Intraveneus fentanyl is een zwakke remmer van midazolam eliminatie: AUC en halfwaardetijd van IV midazolam namen 1,5-voudig toe in de aanwezigheid van fentanyl.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- Nefazodone verhoogde de plasmaconcentraties van oraal midazolam 4,6-voudig, met een 1,6-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd.
- Tyrosine kinase inhibitors have been shown to be potent inhibitors of CYP3A in vitro (imatinib, lapatinib) or in vivo (idelalisib). After concomitant administration of idelalisib, oral midazolam exposure was increased on average 5.4-fold.
- NK1-receptorantagonisten (aprepitant, netupiant, casoprepitant) verhoogden dosisafhankelijk de plasmaconcentraties van oraal midazolam tot ongeveer 2,5-3,5 maal en verhoogden de terminale halfwaardetijd met ongeveer 1,5-2 maal.
- Voor een aantal geneesmiddelen of kruidengeneesmiddelen werd een zwakke interactie met de eliminatie van midazolam waargenomen met gelijktijdige veranderingen in de blootstelling ervan (< 2-voudige verandering in AUC) (everolimus, ciclosporine, simeprevir, propiverine). Er wordt verwacht dat deze zwakke interacties verder worden verzwakt na i.v. administratie.

Geneesmiddelen die CYP3A induceren

- Rifampicine verlaagde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met ongeveer 60% na 7 dagen rifampicine 600 mg o.d. De terminale halfwaardetijd verlaagde met ongeveer 50-60%.
- Ticagrelor is een zwakke CYP3A inductor en heeft slechts kleine effecten op intraveneus toegediend midazolam (-12%) en 4-hydroxymidazolam (-23%) blootstellingen.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- Rifampicine verlaagde de plasmaconcentraties van oraal midazolam met 96% bij gezonde vrijwilligers en de psychomotorische effecten gingen bijna geheel verloren.
- Carbamazepine / fenytoïne: herhaaldelijke doseringen van carbamazepine of fenytoïne resulteerde in een verlaging van de plasmaconcentraties van oraal midazolam tot 90% en een verkorting van de terminale halfwaardetijd van 60%.
- De zeer sterke CYP3A4 inductie waargenomen na mitotaan of enzalutamide resulteerde in een sterke en langdurige afname van midazolam-gehalte bij kankerpatiënten. AUC of oraal toegediend midazolam nam met respectievelijk 5% en 14% af ten opzichte van de normale waarden.
- Clobazam en Efavirenz zijn zwakke inductoren van midazolam-metabolisme en verlagen de AUC van de moederstof met ongeveer 30%. Er is uiteindelijk een 4-5-voudige toename van de ratio van de actieve metaboliet (1'-hydroxymidazolam) ten opzichte van de moederstof, maar de klinische significantie hiervan is onbekend.
- Vermurafenib moduleert CYP isozymen en heeft een licht inducerend effect op CYP3A4: herhaalde toediening van de dosis resulteerde in een gemiddelde afname van oraal midazolam-blootstelling met 39% (tot 80% bij individuen).

Kruiden en voeding

- Sint-janskruid verlaagde de plasmaconcentraties van midazolam met ongeveer 20-40 % gepaard gaande met een verlaging van de terminale halfwaardetijd met ongeveer 15 - 17%. Het CYP3A4-inducerende effect kan afhankelijk van het specifieke sint-janskruid extract variëren.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- Quercetine (ook aanwezig in Ginkgo biloba) en Panax ginseng hebben allebei een zwak effect op enzyminductie en verlagen de midazolam-blootstelling met ongeveer 20-30% na orale toediening.

Acute eitwitverdringing

- Valproïnezuur: een verhoogde concentratie van vrij midazolam door verdringing van de bindingsplaatsen van de plasma-eiwitten door valproïnezuur kan niet worden uitgesloten, maar de klinische relevantie van een dergelijke interactie is onbekend.

Farmacodynamische geneesmiddel-geneesmiddel interacties

Gelijktijdig gebruik van midazolam en andere sedativa/hypnotica en CZS depressiva, waaronder alcohol, resulteert waarschijnlijk in een aanhoudende sedatie en cardio-ademhalingsdepressie. Voorbeelden hiervan zijn derivaten van opiaten (wanneer ze gebruikt worden als analgetica, antitussiva of substitutiebehandeling), antipsychotica en andere benzodiazepinen gebruikt als anxiolytica of hypnotica, barbituraten, propofol, ketamine, etomidate, sedatieve antidepressiva, niet-recente H1-antihistaminica en centraal werkende antihypertensiva.

Alcohol kan het sedatieve effect van midazolam aanzienlijk versterken. Alcoholgebruik moet ten sterkste worden vermeden in geval van midazolam toediening (zie rubriek 4.4).

Midazolam vermindert de minimale alveolaire concentratie (MAC) van inhalatie-anesthetica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over midazolam beschikbaar om de veiligheid tijdens de zwangerschap te kunnen beoordelen. Dierstudies wijzen niet op een teratogeen effect. Evenals het geval is bij andere

benzodiazepinen, is echter wel foetotoxiciteit waargenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap. Er zijn suggesties dat het gebruik van benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

Het is gemeld dat de toediening van hoge doses midazolam in het laatste trimester van de zwangerschap, tijdens de bevalling of wanneer het werd toegepast als inleiding van de anesthesie bij een keizersnede, bijwerkingen bij de moeder of de foetus veroorzaakte (aspiratierisico bij de moeder, een onregelmatige hartslag bij de foetus, hypotonie, slecht zuigen, hypothermie, en ademhalingsdepressie bij neonaten).

Bovendien kunnen kinderen van moeders die aan het eind van hun zwangerschap chronisch benzodiazepinen hebben gebruikt, lichamelijk afhankelijk zijn en bestaat er enig risico dat zij in de postnatale periode onthoudingsverschijnselen gaan vertonen. Dientengevolge dient midazolam niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Het moet bij voorkeur niet bij een keizersnede gebruikt worden.

Bij elke operatie kort voor de bevalling moet in geval van toediening van midazolam rekening worden gehouden met het risico voor de neonat.

Borstvoeding

Midazolam gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Vrouwen die borstvoeding geven, dient aangeraden te worden gedurende 24 uur na toediening van midazolam geen borstvoeding te geven.

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

Midazolam heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Sedatie, amnesie, verminderde aandacht en een verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken ongunstig beïnvloeden. Voorafgaand aan de toediening van midazolam moet de patiënt gewaarschuwd worden om geen voertuig te besturen of geen machine te bedienen voordat midazolam geheel is uitgewerkt. De behandelend arts dient te beslissen wanneer deze activiteiten kunnen worden hervat. Het wordt aanbevolen dat de patiënt begeleid wordt bij het naar huis gaan na het ontslag.

Bij slaapgebrek of alcoholgebruik kan de kans op verminderde waakzaamheid toenemen (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld (*frequentie niet bekend, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald*) als zijnde opgetreden bij het injecteren van midazolam:

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak $\geq 1/10$

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
frequentie niet bekend	Overgevoelighedsreacties, angio-oedeem, anafylactische schok
<i>Psychische stoornissen</i>	
frequentie niet bekend	Verwardheid, desoriëntatie, emotiewisselingen en

	stemmingswisselingen, veranderingen in libido, Paradoxe reacties waaronder; Agitatie*, vijandigheid*, woede*, agressiviteit*, paroxismale opwinding*, rusteloosheid*, prikkelbaarheid*, nervositeit*, angst*, nachtmerries*, abnormale dromen*, hallucinaties*, psychosen*, ongepast gedrag* en andere nadelige gedragseffecten Fysieke drugsverslaving en ontwenningsyndroom Misbruik
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
frequentie niet bekend	Onwillekeurige bewegingen (inclusief tonische/clonische bewegingen en spiertrillingen)*, hyperactiviteit* Sedatie (aanhoudend en postoperatief), verminderde alertheid, slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, anterograde amnesie**, de duur hiervan is direct gerelateerd aan de toegediende dosis. Convulsies door stoppen met het geneesmiddel
<i>Hartaandoeningen</i>	
frequentie niet bekend	Hartstilstand, bradycardie, Kounis-syndroom****
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
frequentie niet bekend	Hypotensie, vasodilatatie, tromboflebitis, trombose
<i>Ademhalingsstelselaandoeningen</i>	
frequentie niet bekend	Ademhalingsdepressie, apneu, ademhalingsstilstand, dyspneu, laryngospasme, hik
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
frequentie niet bekend	Misselijkheid, braken, obstipatie, droge mond
<i>Huid- onderhuidaandoeningen</i>	
frequentie niet bekend	Uitslag, urticaria, pruritus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
frequentie niet bekend	Vermoeidheid, erytheem en pijn op de plaats van de injectie
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
frequentie niet bekend	Vallen en fracturen***
<i>Sociale omstandigheden</i>	
frequentie niet bekend	Aanval*

*Dergelijke paradoxale reacties op geneesmiddelen zijn gemeld, vooral bij kinderen en ouderen (zie rubriek 4.4).

** Anterograde amnesie kan aan het eind van de procedure nog steeds aanwezig zijn en in een aantal gevallen is verlengde amnesie gemeld (zie rubriek 4.4).
Afhankelijkheid: Het gebruik van midazolam, zelfs bij therapeutische doses, kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke afhankelijkheid: Na langdurige IV-toediening, kan onderbreking, vooral bij een abrupte onderbreking van het geneesmiddel, samengaan met ontwenningsverschijnselen inclusief ontwenningsconvulsies (zie rubriek 4.4.). Er zijn meldingen van misbruik.

*** Er zijn meldingen geweest van vallen en fracturen bij benzodiazepinegebruikers. Het risico op vallen en fracturen is groter bij patiënten die gelijktijdig sedativa nemen (inclusief alcoholische dranken) en bij ouderen.

****vooral na parenterale toediening

Nierfunctiestoornis: Er is een grotere kans op bijwerkingen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen zijn voorgevallen. Levensbedreigende incidenten komen meer voor bij volwassenen ouder dan 60 jaar en bij diegenen met reeds bestaande ademhalingsinsufficiëntie of een verminderde hartfunctie, vooral als de injectie te snel wordt toegediend of als een hoge dosering wordt gegeven (zie rubriek 4.4).

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen:

Zoals andere benzodiazepinen veroorzaakt midazolam vaak slaperigheid, ataxie, dysarthrie en nystagmus. Een overdosering met midazolam is zelden levensbedreigend wanneer dit middel alleen wordt ingenomen, het kan leiden tot areflexie, apnoe, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en in zeldzame gevallen tot coma. Coma, indien dit optreedt, houdt meestal een paar uur aan maar kan ook langduriger en cyclisch zijn, voornamelijk bij oudere patiënten. Respiratoire sedatieve effecten van benzodiazepinen zijn ernstiger bij patiënten met een luchtwegaandoening.

Benzodiazepinen verhogen de effecten van andere centraal zenuwstelsel sedativa, waaronder alcohol.

Behandeling:

De vitale functies van de patiënt moeten worden gecontroleerd, en ondersteunende maatregelen genomen volgens indicatie van de klinische toestand van de patiënt. In het bijzonder kan symptomatische behandeling voor cardiorespiratoire effecten of effecten op het CZS vereist zijn.

Indien oraal toegepast, dient verdere absorptie voorkomen te worden door gebruik te maken van een geschikte methode, bijv. behandeling binnen 1-2 uur met actieve kool. Bij het gebruik van geactiveerde kool bij patiënten met verminderd bewustzijn is bescherming van de luchtwegen van groot belang. Als er meerdere middelen zijn ingenomen kan maagspoeling worden overwogen, echter niet als routinemaatregel.

Indien ernstige CZS-depressie optreedt, kan het gebruik van flumazenil, een benzodiazepine-antagonist, worden overwogen.

Dit middel mag alleen worden toegediend onder nauwgezette controle van de toestand van de patiënt. Vanwege de korte halfwaardetijd van flumazenil (ongeveer één uur) dienen patiënten die het middel toegediend hebben gekregen, te worden gecontroleerd nadat het middel uitgewerkt is. Flumazenil dient met de grootste voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die de epilepsiedrempel verlagen (bijv. tricyclische antidepressiva). Raadpleeg de receptuurinformatie voor flumazenil voor meer informatie over het correcte gebruik van dit middel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypnotica en sedativa (benzodiazepinenderivaten), ATC code: N05CD08.

Werkingsmechanisme

De centrale werking van benzodiazepinen wordt gemedieerd door een verhoging van GABA-neurotransmissie op inhiberende synapsen. In de aanwezigheid van benzodiazepinen wordt de affiniteit van de GABA-receptor voor de neurotransmitter verhoogd door positieve allosterische modulatie. Dit resulteert in een verhoogde werking van vrijgekomen GABA op de postsynaptische transmembraan chloride-ion stroom.

Chemisch midazolam is een derivaat uit de imidazobenzodiazepinengroep. Hoewel de vrije base lipofiele stof is met een lage oplosbaarheid in water, maakt het basische stikstofatoom op positie 2 van de imidazobenzodiazepinenring het mogelijk dat het actieve bestanddeel van midazolam met zuur een wateroplosbaar zout vormt. Daardoor ontstaat een stabiel en goed te verdragen oplossing voor injectie. Dit samen met de snelle metabolische transformatie is de reden voor een snel effect met een korte duur. Dankzij de lage toxiciteit heeft midazolam een breed therapeutisch bereik.

Na IM en IV toediening treedt anterograde amnesie van korte duur op (de patiënt kan zich geen gebeurtenissen herinneren die plaatsvinden tijdens de maximale werking van het middel).

Farmacodynamische effecten

Midazolam heeft een hypnotische en sederende werking die wordt gekarakteriseerd door een snel en kort effect. Het heeft ook anxiolytische, anticonvulsieve en spierrelaxerende eigenschappen. Midazolam tast de psychomotorische functie aan na een enkele of meerdere doses, maar veroorzaakt minimale hemodynamische veranderingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Absorptie na intramusculaire injectie

Midazolam wordt snel en volledig uit het spierweefsel opgenomen. Piekconcentraties in het plasma worden bereikt binnen 30 minuten. De absolute biologische beschikbaarheid na IM injectie bedraagt meer dan 90%.

Distributie:

Na een intraveneuze injectie laat midazolam een plasma-concentratie-tijd-curve zien met een of twee aparte distributiefasen. Het verdelingsvolume bij steady-state is 0,7-1,2 l/kg. Midazolam wordt voor 96-98 % gebonden aan plasma-eiwit, voor het merendeel aan albumine. Midazolam dringt langzaam en voor een onbelangrijk deel door in de cerebrospinale vloeistof. Het is aangetoond dat midazolam bij de mens de placenta langzaam passeert en de foetale circulatie bereikt. Kleine hoeveelheden midazolam worden in de moedermelk aangetroffen. Midazolam is geen substraat voor geneesmiddeltransporters.

Biotransformatie:

Midazolam wordt bijna geheel door biotransformatie uitgescheiden. Het deel van de dosis dat door de lever wordt onttrokken, is geschat op 30-60 %. Midazolam wordt gehydroxyleerd door cytochroom P450 CYP3A4- en CYP3A5-iso-enzymen en de voornaamste metaboliet in urine en plasma is 1'-hydroxymidazolam (ook bekend als alpha-hydroxymidazolam). De plasmaconcentratie van 1'-hydroxymidazolam bedraagt 12 % van die van de moederstof. 1'-hydroxymidazolam is farmacologisch actief maar draagt slechts minimaal (ongeveer 10 %) bij aan het effect van intraveneus midazolam.

Eliminatie

Bij jonge, gezonde vrijwilligers ligt de eliminatiehalfwaardetijd van midazolam tussen 1,5-2,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet is minder dan 1 uur; daarom vindt na toediening van midazolam een parallelle afname plaats van de concentraties van de moederstof en de belangrijkste metaboliet. De plasmaklaring bedraagt ongeveer 300-500 ml per minuut. De metabolieten van midazolam worden voornamelijk renaal uitgescheiden (60-80 % van de geïnjecteerde dosis) en wordt teruggevonden als geglucuroconjugeerd 1'-hydroxymidazolam. Minder dan 1 % van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel in de urine teruggevonden. De eliminatiehalfwaardetijd van alfa-hydroxymidazolam is korter dan 1 uur.

De eliminatiekinetiek van midazolam na intraveneuze infusie verschilt niet van die na een bolusinjectie. Herhaalde toedieningen van midazolam induceert geen geneesmiddel-metaboliserende enzymen die zijn betrokken bij biotransformatie.

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

Ouderen

Bij volwassenen ouder dan 60 jaar kan de eliminatiehalfwaardetijd tot 4 keer langer worden.

Kinderen

In vergelijking met volwassenen is bij kinderen van 3-10 jaar de eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening korter (1-1,5 uur). Het verschil komt overeen met een verhoogde metabole klaring bij kinderen.

Neonaten

De eliminatiehalfwaardetijd bij neonaten is gemiddeld 6-12 uur, waarschijnlijk tengevolge van een nog onvoldoende ontwikkelde lever en de klaring is verminderd (zie rubriek 4.4). Neonaten met asfyxie-gerelateerde lever- en nieraandoeningen lopen risico op de vorming van een onverwacht hoog serumgehalte van midazolam door een significant verlaagde en variabele klaring (zie rubriek 4.4).

Zwaarlijvigheid

De gemiddelde halfwaardetijd is bij zwaarlijvige patiënten langer dan bij niet zwaarlijvige patiënten (5,9 versus 2,3 uur). Dit is het gevolg van een toename van ongeveer 50 % van het distributievolume gecorrigeerd voor het totale lichaamsgewicht. Er is geen significant verschil in de klaring bij zwaarlijvige en niet zwaarlijvige patiënten.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

In vergelijking met gezonde vrijwilligers kan bij cirrotische patiënten de eliminatiehalfwaardetijd langer zijn en de klaring minder (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierfunctiestoornissen

De farmacokinetiek van ongebonden midazolam verandert niet bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van de belangrijkste licht-actieve metaboliet van midazolam, 1'-hydroxymidazolam glucuronide, die door de nieren wordt uitgescheiden, accumuleert bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Deze accumulatie veroorzaakt een verlengde sedatie. Midazolam dient daarom voorzichtig te worden toegediend en getitreerd voor het gewenste effect (zie rubriek 4.4).

Patiënten in kritieke toestand

De eliminatiehalfwaardetijd is tot 6 keer verlengd in een kritieke ziektesituatie.

Patiënten met hartinsufficiëntie

In vergelijking met gezonde vrijwilligers is bij patiënten met congestief hartfalen de eliminatiehalfwaardetijd langer (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische veiligheidsgegevens die van belang zijn voor de voorschrijvende arts die een toegevoegde waarde zouden hebben voor wat al in andere rubrieken van de SPK.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Zoutzuur, geconcentreerd (als oplosmiddel en om de pH te corrigeren)

Natriumhydroxide (om de pH te corrigeren)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Midazolam Accord mag niet worden verdund met 6% w/v dextran (met 0.9% natriumchloride) in glucose.

Meng Midazolam Accord niet met alkalische oplossingen voor injectie. Midazolam slaat neer in combinatie met waterstofcarbonaat.

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit na verdunning is aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (15 – 25°C) of gedurende 3 dagen bij 2-8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid maximaal 24 uur bij +2-8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. In de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit van 5 ml van helder glas met maatverdeling (per 0,1 ml), met een plunjerstop van broombutylrubber, een huls van styreen-butadiëen en een plunjerstang van polypropyleen. De glazen voorgevulde spuit is verpakt in een doos.

Verpakkingsgroottes: 1 voorgevulde spuit

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering

Verenigbaar met de volgende infusieoplossingen

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing
- 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing
- 100 mg/ml (10 %) glucoseoplossing
- 50 mg/ml (5 %) fructoseoplossing
- Ringerlactaat oplossing
- Hartmanns oplossing

Midazolam Accord is slechts bestemd voor eenmalig gebruik. Verwijder ongebruikte restanten van het product. Het gebruik van dit preparaat voor meervoudige toedieningen aan dezelfde of verschillende patiënten wordt niet aangeraden.

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

De oplossing voor injectie of infusie moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd. Alleen oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt.

Voor gebruik voor een continu intraveneus infuus mag Midazolam Accord worden verdund tot 0,015-0,15 mg per ml met een van de hierboven genoemde oplosmiddelen.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nederland

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

BE568675

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

Datum van hernieuwing van de vergunning: 18/08/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2024