

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Midazolam Viatris 1 mg/ml oplossing voor injectie
Midazolam Viatris 5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Midazolam Viatris 1 mg/ml: elke ml bevat 1 mg midazolam. 1 ampul van 5 ml bevat 5 mg midazolam.

Midazolam Viatris 5 mg/ml: elke ml bevat 5 mg midazolam. 1 ampul van 1 ml, 3 ml of 10 ml, bevat respectievelijk 5 mg, 15 mg of 50 mg midazolam.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Midazolam Viatris is een kortwerkend slaapinducerend geneesmiddel dat is geïndiceerd:

Bij volwassenen:

- “CONSCIOUS SEDATION” 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:

- “CONSCIOUS SEDATION” 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

STANDAARDDOSERING

Midazolam Viatris 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.

<i>Indicatie</i>	<i>Volwassenen < 60 jaar</i>	<i>Volwassenen ≥ 60 jaar / verzwakt of chronisch ziek</i>	<i>Pediatrie patiënten</i>
"Conscious sedation"	i.v. Startdosis: 2 – 2,5 mg Titratiedoses: 1 mg Totale dosis: 3,5 – 7,5 mg	i.v. Startdosis: 0,5 – 1 mg Titratiedoses: 0,5 – 1 mg Totale dosis: < 3,5 mg	i.v. bij patiënten van 6 maanden – 5 jaar Startdosis: 0,05 – 0,1 mg/kg Totale dosis: < 6 mg i.v. bij patiënten van 6 – 12 jaar Startdosis: 0,025 – 0,05 mg/kg Totale dosis: < 10 mg rectaal > 6 maanden 0,3 – 0,5 mg/kg i.m. 1 – 15 jaar 0,05 – 0,15 mg/kg
Anesthesie premedicatie	i.v. 1 – 2 mg herhaaldelijk toegediend i.m. 0,07 – 0,1 mg/kg	i.v. Startdosis: 0,5 mg Langzaam optitreren zoals nodig i.m. 0,025 – 0,05 mg/kg	rectaal > 6 maanden 0,3 – 0,5 mg/kg i.m. 1-15 jaar 0,08 – 0,2 mg/kg
Anesthesie inleiding	i.v. 0,15 – 0,2 mg/kg (0,3 – 0,35 zonder premedicatie)	i.v. 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,3 zonder premedicatie)	
Sedatieve component bij gecombineerde anesthesie	i.v. intermitterende doses van 0,03 – 0,1 mg/kg of continu infuus van 0,03 – 0,1 mg/kg/u	i.v. lagere doses dan aanbevolen voor volwassen < 60 jaar	
Sedatie in de i.c.	i.v. Oplaaddosis: 0,03 – 0,3 mg/kg met stapsgewijze verhogingen van 1 – 2,5 mg Onderhoudsdosis: 0,03 – 0,2 mg/kg/u		i.v. bij neonaten < 32 weken zwangerschapsduur 0,03 mg/kg/u i.v. bij neonaten > 32 weken en kinderen t/m 6 maanden 0,06 mg/kg/u i.v. bij patiënten > 6 maanden Oplaaddosis: 0,05 – 0,2 mg/kg Onderhoudsdosis: 0,06 – 0,12 mg/kg/u

DOSERING BIJ "CONSCIOUS SEDATION" Om een "conscious sedation" 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 i.v. injectie van midazolam dient langzaam te geschieden met een snelheid van ongeveer 1 mg in 30 seconden. Bij volwassenen beneden 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 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten, dient de aanvangsdosis verlaagd te worden tot 0,5 tot 1 mg en dient dit 5 tot 10 minuten voor het begin van de ingreep toegediend te worden. Indien nodig kunnen vervolgdoses van 0,5 tot 1 mg worden gegeven. Doordat bij deze patiënten het piekeffect minder snel bereikt kan worden, dient additionele midazolam zeer langzaam en voorzichtig getitreerd te worden. Een totale dosis groter dan 3,5 mg is gewoonlijk niet nodig.

Pediatrische patiënten

I.v. toediening: midazolam dient langzaam getitreerd te worden tot het gewenste klinische 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. Zuigelingen en kinderen onder de 5 jaar kunnen een aanzienlijk hogere dosis (mg/kg) nodig hebben dan oudere kinderen en adolescenten.

- Pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden: pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden zijn bijzonder kwetsbaar voor luchtwegobstructie en hypoventilatie. Dat is de reden dat het gebruik voor “conscious sedation” bij kinderen jonger dan 6 maanden niet wordt aanbevolen.
- Pediatrische patiënten van 6 maanden tot en met 5 jaar: startdosering 0,05 tot 0,1 mg/kg. Een totale dosis tot 0,6 mg/kg kan nodig zijn om het gewenste eindpunt te bereiken maar de totale dosis mag de 6 mg niet overschrijden. De hogere doses kunnen gepaard gaan met verlengde sedatie en het risico van hypoventilatie.
- Pediatrische patiënten van 6 tot 12 jaar: startdosering 0,025 tot 0,05 mg/kg. Een totale dosis tot 0,4 mg/kg tot maximaal 10 mg kan nodig zijn. De hogere doses kunnen gepaard gaan met verlengde sedatie en het risico van hypoventilatie.
- Pediatrische patiënten van 12 tot 16 jaar: dosering als bij volwassenen.

Rectale toediening: De totale dosis midazolam bedraagt gewoonlijk 0,3 tot 0,5 mg/kg. De rectale toediening van de ampuloplossing geschiedt middels een plastic applicator die op het eind van de spuit wordt bevestigd. Als het toe te dienen volume te klein is, kan water toegevoegd worden tot een totaal volume van 10 ml. De totale dosis dient in één keer te worden toegediend en herhaalde rectale toediening dient vermeden te worden. Het gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden wordt niet aanbevolen omdat beschikbare data bij deze populatie beperkt zijn.

I.M. toediening: De gebruikte doses variëren van 0,05 tot 0,15 mg/kg. Een totale dosis hoger dan 10 mg is gewoonlijk niet nodig. Deze wijze van toedienen dient slechts in uitzonderlijke gevallen gebruikt te worden. Rectale toediening verdient de voorkeur omdat i.m. toediening pijnlijk is.

Bij kinderen van minder dan 15 kg lichaamsgewicht worden midazolamoplossingen met concentraties hoger dan 1 mg/ml niet aanbevolen. Hogere concentraties moeten verdund worden tot 1 mg/ml.

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 of bij kinderen bij voorkeur via rectale toediening (zie hieronder). Na toediening van

premedicatie is nauwkeurige en voortdurende observatie van de patiënt verplicht omdat de interindividuele gevoeligheid kan variëren en overdosingsymptomen 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 i.v. herhaaldelijk toegediend als nodig, of 0,07 tot 0,1 mg/kg intramusculair 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 startdosering is 0,5 mg i.v. en dient langzaam opgetitreerd te worden als nodig. Een dosis van 0,025 tot 0,05 mg/kg, intramusculair toegediend, wordt aanbevolen. In geval van gelijktijdige toediening van narcotica dient de midazolam dosering te worden verlaagd. De gebruikelijke dosis bedraagt 2 tot 3 mg.

Pediatrische patiënten

Neonaten en kinderen tot een leeftijd van 6 maanden:

Het gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden wordt niet aanbevolen omdat beschikbare data beperkt zijn.

Kinderen ouder dan 6 maanden:

Rectale toediening: De totale dosis midazolam, gewoonlijk variërend van 0,3 tot 0,5 mg/kg, dient 15 tot 30 minuten vóór de inleiding van de anesthesie toegediend te worden. De rectale toediening van de ampuloplossing geschiedt middels een plastic applicator die op het eind van de spuit wordt bevestigd. Als het toe te dienen volume te klein is, kan water toegevoegd worden tot een totaal volume van 10 ml.

I.M. toediening: Omdat i.m. toediening pijnlijk is, dient deze wijze van toedienen slechts in uitzonderlijke gevallen gebruikt te worden. Rectale toediening verdient de voorkeur. Het is echter aangetoond dat doses variërend van 0,08 tot 0,2 mg/kg midazolam, intramusculair toegediend, effectief en veilig zijn.

In relatie tot het lichaamsgewicht zijn bij kinderen tussen 1 en 15 jaar verhoudingsgewijs hogere doses vereist dan bij volwassenen.

Bij kinderen van minder dan 15 kg lichaamsgewicht worden midazolamoplossingen met concentraties hoger dan 1 mg/ml niet aanbevolen. Hogere concentraties moeten verdund worden tot 1 mg/ml.

INLEIDING VAN ANESTHESIE

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 i.v.- of inhalatiemiddelen voor inleiding van de anesthesie wordt gebruikt, dient de startdosis van elk middel beduidend verlaagd te worden, soms tot 25% van de gebruikelijke startdosering van de individuele middelen. Het gewenste anesthesieniveau wordt door trapsgewijze titratie bereikt. De i.v. 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 onder de 60 jaar die premedicatie ontvangen zal een i.v. 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 i.v.). 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 inhalatie-anesthetica. 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 ouder dan 60 jaar die premedicatie ontvangen, verzwakte of chronisch zieke patiënten dient de dosis significant verlaagd te worden, bijvoorbeeld tot 0,05-0,15 mg/kg, intraveneus toegediend gedurende 20-30 seconden en rekening houdende met 2 minuten voor het optreden van het effect.

Volwassenen boven 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.

SEDATIEVE COMPONENT BIJ GECOMBINEERDE ANESTHESIE

Volwassenen

Midazolam kan als sedatieve component bij gecombineerde anesthesie worden gebruikt door ofwel intermitterend kleine vervolgdoses i.v. 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 naar gelang 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

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 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Volwassenen

I.v. 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.

I.v. 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.

Neonaten en kinderen tot en met 6 maanden

Midazolam dient als een continu intraveneus infuus toegediend te worden te beginnen met 0,03 mg/kg/u (0,5 µg/kg/min) bij neonaten met een zwangerschapsduur < 32 weken of 0,06 mg/kg/u (1 µg/kg/min) bij neonaten met een zwangerschapsduur > 32 weken en bij kinderen tot en met 6 maanden.

Intraveneuze oplaaddoses worden niet aanbevolen bij premature zuigelingen, neonaten en kinderen tot en met 6 maanden; het is beter om het infuus gedurende de eerste paar uur sneller te laten lopen om therapeutische plasmaspiegels te bereiken. De infusiesnelheid dient telkens zorgvuldig en frequent opnieuw beoordeeld te worden, vooral na de eerste 24 uur om zo de laagst mogelijke effectieve dosis toe te dienen en om mogelijke kans op cumulatie van het geneesmiddel te verkleinen.

Zorgvuldige controle van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist.

Kinderen ouder dan 6 maanden

Bij geïntubeerde en beademde pediatrie patiënten dient een oplaaddosis van 0,05 tot 0,2 mg/kg langzaam intraveneus te worden toegediend over tenminste 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 0,06 tot 0,12 mg/kg/u (1 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 de patiënt moet gecontroleerd worden op hemodynamische instabiliteit bv. 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.

Bij prematuren, neonaten en kinderen van minder dan 15 kg lichaamsgewicht worden midazolamoplossingen met concentraties hoger dan 1 mg/ml niet aanbevolen. Hogere concentraties moeten verdund worden tot 1 mg/ml.

Gebruik bij speciale populaties

Nieraandoeningen

Bij patiënten met een nieraandoening (creatinineklaring van <10 ml/min) is de farmacokinetiek van ongebonden midazolam na een enkelvoudige intraveneuze toediening gelijk aan die gemeld bij gezonde vrijwilligers. Echter, na langdurige infusie bij patiënten die op de intensive care liggen was de gemiddelde duur van het sedatieve effect bij de populatie met nierfalen aanzienlijk toegenomen. Hoogst waarschijnlijk als gevolg van accumulatie van α -hydroxymidazolam glucuronide.

Er zijn geen specifieke gegevens over patiënten met ernstige nierstoornissen (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) die midazolam toegediend kregen voor de inleiding van anesthesie.

Leveraandoeningen

Leveraandoeningen verminderen de klaring van intraveneus midazolam, gevolgd door verhoging van de terminale halfwaardetijd. Daardoor kan het klinische effect sterker en langduriger zijn. De benodigde dosering midazolam kan worden verlaagd en er dient voor geschikte monitoring van de vitale symptomen gezorgd te worden (zie rubriek: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Pediatrie patiënten

Zie hierboven en rubriek: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor benzodiazepinen.

Het gebruik voor “conscious sedation” 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.

Ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen zijn gemeld. 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: “Bijwerkingen”).

Extra voorzichtigheid is vereist voor de indicatie van “conscious sedation” bij patiënten met een verzwakte respiratoire functie.

Vooraf pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden zijn kwetsbaar voor luchtwegobstructies en hypoventilatie en daarom is het van wezenlijk belang met kleine stapjes te titreren tot het klinisch effect is bereikt en zorgvuldig de ademprequentie en zuurstofverzadiging te controleren.

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, verminderde leverfunctie of een verminderde hartfunctie;
- pediatrische patiënten, vooral die met cardiovasculaire instabiliteit.

Deze patiënten met een hoog risico vereisen een lagere dosering (zie rubriek 4.2. Dosering en wijze van toediening) 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.

Tolerantie

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. Eveneens is het groter bij patiënten met een medisch verleden van alcohol en/of drugsmisbruik (zie rubriek: “Bijwerkingen”).

Ontwenningverschijnselen

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 ontwenningverschijnselen. De volgende symptomen kunnen zich voordoen: hoofdpijn, spierpijn, angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid, rebound slapeloosheid, stemmingsveranderingen, hallucinaties en convulsies. Omdat het risico van ontwenningverschijnselen groter is na plotseling stoppen van de behandeling, wordt aanbevolen om de doses geleidelijk te verminderen.

Amnesie

Midazolam veroorzaakt anterograde amnesie (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. 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 het ziekenhuis of behandelkamer uitsluitend onder begeleiding verlaten.

Paradoxe reacties

Het voorkomen van paradoxale reacties zoals agitatie, onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch clonische convulsies en spiertremor), hyperactiviteit, vijandigheid, woede-uitbarstingen, agressie, paroxismale opwindning 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.

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 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

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

Preterm geboren kinderen en neonaten

Vanwege een toegenomen risico van apnoe, is buitengewone voorzichtigheid vereist bij het sederen van (voorheen) preterm geboren niet-geïntubeerde patiënten. Zorgvuldige controle van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist. Snelle injectie dient vermeden te worden bij de neonatale populatie.

Bij neonaten functioneren organen minder en/of zijn nog niet voldoende ontwikkeld en ook zijn neonaten kwetsbaar voor de intensieve en/of verlengde respiratoire effecten van midazolam. Hemodynamische bijwerkingen zijn gemeld bij pediatrie patiënten met cardiovasculaire instabiliteit; snelle intraveneuze toediening moet vermeden worden bij deze populatie.

Pediatrie patiënten jonger dan 6 maanden

Midazolam is in deze populatie enkel geïndiceerd voor sedatie van intensive care patiënten. Pediatrie patiënten die jonger zijn dan 6 maanden zijn met name gevoelig voor luchtwegobstructie en hypoventilatie. Daarom is titratie met kleine hoeveelheden tot een klinisch effect en zorgvuldige controle van de ademfrequentie en de zuurstofverzadiging essentieel (zie ook bovenstaande rubriek "Preterm geboren kinderen").

Gelijktijdig gebruik van 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 of klinisch relevante ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.5).

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden:

Gelijktijdig gebruik van midazolam en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Gezien die risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Midazolam Viatris met opioïden worden voorbehouden voor patiënten bij wie er geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er wordt beslist om Midazolam Viatris samen met opioïden voor te schrijven, dan moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke tijd (zie ook de algemene doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2).

De patiënten moeten strikt worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het verdient dan ook sterk aanbeveling om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) te vragen om op die symptomen te letten (zie rubriek 4.5).

Medisch verleden van alcohol of drugsmisbruik

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

Ontslagcriteria

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Midazolam wordt gemetaboliseerd door CYP3A4.

Inhibitoren en inductoren van CYP3A4 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. Verwacht wordt dat deze interacties minder uitgesproken zullen zijn voor de rectale route als voor de orale route omdat het maag-darmstelsel niet gepasseerd wordt, terwijl na intramusculaire toediening het effect van CYP3A4 modulatie niet substantieel zal verschillen van dat waargenomen voor intraveneus midazolam.

Het wordt daarom aanbevolen om de klinische effecten en vitale symptomen nauwkeurig te observeren gedurende het gebruik van midazolam, ermee rekening houdend dat deze sterker kunnen zijn en langer kunnen duren na gelijktijdige toediening van een CYP3A4 inhibitor, zelfs bij eenmalige toediening.

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.

Geneesmiddelen die CYP3A4 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 CYP3A4 inhibitor ketoconazol, dient dit te gebeuren op een intensive care unit (ICU) 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 verderop) omdat verhoogde sedatieve effecten van intraveneus midazolam gemeld zijn, hoewel minder.
- Voriconazol verhoogde de blootstelling aan intraveneus midazolam 3-voudig, terwijl de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 3-voudig toenam.
- Fluconazol en itraconazol verhoogden beiden de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam 2- tot 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.
- Het dient in acht genomen te worden dat indien midazolam oraal toegediend wordt, de blootstelling drastisch hoger zal zijn dan in bovenstaande informatie, met name voor ketoconazol, itraconazol, voriconazol.

Midazolam ampullen zijn niet geïndiceerd voor orale toediening.

Macrolide antibiotica

- Erythromycine 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.
- Clarithromycine 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
- 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.

HIV protease inhibitoren

- Saquinavir en andere HIV protease remmers: gelijktijdige toediening van proteaseremmers kan een grote toename van de midazolamconcentratie veroorzaken. Na

gelijktijdige toediening van de ritonavir-booster 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, ketoconazole.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening.

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

Calcium-kanaal blokkers

- Diltiazem: een enkele doses diltiazem verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met ongeveer 25% en de terminale halfwaardetijd was verlengd met 43%.
Aanvullende informatie over orale midazolamtoediening.
- Verapamil/diltiazem verhoogde de plasmaconcentraties van oraal midazolam respectievelijk met 3- en 4-voud. De terminale halfwaardetijd van midazolam was respectievelijk toegenomen met 41% en 49%.

Diverse geneesmiddelen/kruiden

- Atorvastatine vertoonde een 1,4-voudige toename van de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam vergeleken met de controlegroep.
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.
- Aprepitant verhoogde dosis-afhankelijk de plasmaconcentraties van oraal midazolam 3,3-voudig na 80 mg/dag, gepaard met een ongeveer 2-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd.

Geneesmiddelen die CYP3A4 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%.
Aanvullende informatie over orale midazolamtoediening.
- 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%.
- Efavirenz: de 5-voudige toename van de ratio van de CYP3A4 gegenereerde metaboliet α -hydroxymidazolam naar midazolam bevestigt diens CYP3A4-inducerende effect.

Kruiden en voedsel

- 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.

Farmacodynamische geneesmiddel-geneesmiddel interacties

Gelijktijdig gebruik van midazolam en andere sedativa/hypnotica en CZS depressiva, waaronder alcohol, resulteert waarschijnlijk in een aanhoudende sedatie en 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.

Opioïden:

Gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals midazolam met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden wegens het additief onderdrukkend effect op het CZS. De dosering en de duur van het gelijktijdige gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Alcohol:

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.

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 kan midazolam tijdens de zwangerschap gebruikt worden indien duidelijk noodzakelijk, maar het verdient de voorkeur niet bij een keizersnede gebruikt te 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. Zogende vrouwen 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

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 patient gewaarschuwd worden om geen voertuig te besturen of geen machine te bedienen voordat midazolam geheel is uitgewerkt. De behandelende arts dient te beslissen wanneer deze activiteiten kunnen worden hervat. Het wordt aanbevolen dat de patient na ontslag in gezelschap naar huis gaat.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld (frequentie niet bekend, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) bij het parenteraal gebruik van midazolam:

De frequentie-categorieën zijn de volgende:

Zeer vaak: $\geq 1/10$;

Vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Soms: $\geq 1/1000$, $< 1/100$;

Zelden: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$;

Zeer zelden: $< 1/10000$;

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

<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Overgevoeligheid, angio-oedeem, anafylactische shock
<i>Psychische stoornissen</i>	
Frequentie niet bekend	Verwardheid, euforische stemming, hallucinaties. Agitatie*, vijandigheid*, woede-uitbarstingen*, agressie*, opwindings* Lichamelijke afhankelijkheid van het geneesmiddel en onthoudingsverschijnselen Misbruik
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch clonische bewegingen en spiertremor)*, hyperactiviteit* Sedatie (aanhoudende en postoperatief), verminderde alertheid, slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, anterograde amnesie**, waarvan de duur direct gerelateerd is aan de toegediende dosis. Convulsies zijn gemeld bij prematuren en neonaten. Onthoudingsconvulsies.
<i>Hartaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Hartstilstand, bradycardie, Kounis-syndroom***
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Hypotensie, vasodilatatie, trombophlebitis, trombose
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Ademhalingsdepressie, apnoe, ademstilstand, dyspnoe, spasmen van de larynx, hik
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Misselijkheid, braken, obstipatie, droge mond
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	

Frequentie niet bekend	Huiduitslag, 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, fracturen****
<i>Sociale omstandigheden</i>	
Frequentie niet bekend	Aanranding*

* Dergelijke paradoxale bijwerkingen werden in het bijzonder bij kinderen en ouderen gemeld (zie rubriek 4.4: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

** Anterograde amnesie kan nog steeds aanwezig zijn op het einde van de procedure en in enkele gevallen is een verlengde amnesie gemeld (zie rubriek 4.4).

*** In het bijzonder na parenterale toediening.

**** Het risico op vallen en fracturen is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van sedativa (alcoholische dranken inbegrepen) en bij ouderen.

Afhankelijkheid: Het gebruik van midazolam, zelfs in therapeutische doses kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke afhankelijkheid. Na langdurige intraveneuze toediening, kan stoppen, in het bijzonder abrupt stoppen van het product, vergezeld gaan van onthoudingsverschijnselen waaronder onthoudingsconvulsies (zie rubriek 4.4). Gevallen van misbruik zijn gemeld.

Ernstige cardio-respiratoire bijwerkingen hebben zich voorgedaan. Levensbedreigende incidenten komen waarschijnlijk 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 toegediend (zie rubriek 4.4: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

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

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Zoals andere benzodiazepinen veroorzaakt midazolam vaak slaperigheid, ataxie, dysarthria 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

Hou toezicht op de vitale symptomen van de patiënt en start met ondersteunende maatregelen zoals geïndiceerd volgens de klinische staat van de patiënt. Patiënten kunnen vooral symptomatische behandeling voor cardiorespiratoire effecten of voor effecten op het centrale zenuwstelsel nodig hebben.

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. Indien actieve kool gebruikt wordt, is bescherming van de luchtwegen vereist voor slaperige patiënten. In geval van gemengde opname kan maaglediging overwogen worden, echter niet als een routine maatregel.

Indien de CZS depressie ernstig is, overweeg dan het gebruik van flumazenil, een benzodiazepine antagonist. Dit dient alleen te worden toegediend onder nauwkeurig gecontroleerde omstandigheden. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer een uur), waardoor het nodig is toezicht te houden op patiënten die flumazenil gekregen hebben nadat de effecten uitgewerkt zijn. Flumazenil dient met extreme voorzichtigheid toegepast te worden in aanwezigheid van geneesmiddelen die de drempel voor toevallen verlagen (zoals tricyclische antidepressiva). Lees de voorschrijfinformatie van flumazenil voor aanvullende informatie over het juiste gebruik van dit geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypnotica en sedativa (benzodiazepinenderivaten).

ATC-code: N05CD08.

Midazolam is een derivaat uit de imidazobenzodiazepinengroep.

De vrije base is een lipofiele stof, slecht oplosbaar in water. Door het basisch stikstof op positie 2 van de imidazobenzodiazepinenring kan het actieve bestanddeel met zuur een wateroplosbaar zout vormen. Daardoor ontstaat een stabiel en goed verdragen oplossing voor injectie.

De farmacologische werking van midazolam wordt gekenmerkt door een korte duur omdat het snel wordt gemetaboliseerd. Midazolam heeft een intensief sederende en slaapinducerende werking. Het heeft ook een anxiolytische, anticonvulsieve en spierrelaxerende eigenschappen. Na i.m. en i.v. toediening treedt anterograde amnesie van korte duur op (de patient kan zich geen gebeurtenissen herinneren die plaatsvinden tijdens de maximale werking van het middel).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie na intramusculaire toediening

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

Absorptie na rectale toediening

Na rectale toediening wordt midazolam snel geabsorbeerd. Piekconcentraties in het plasma worden in ongeveer 30 minuten bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 50%.

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.

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 het cytochroom P450 3A4 iso-enzym en alfa-hydroxymidazolam is de voornaamste metaboliet in urine en plasma. De plasmaconcentratie van alfa-hydroxymidazolam bedraagt 12 % van die van de moederstof. Alfa-hydroxymidazolam is farmacologisch actief maar draagt slechts minimaal (ongeveer 10 %) bij aan het effect van intraveneus midazolam.

Eliminatie

Bij gezonde vrijwilligers ligt de eliminatiehalfwaardetijd van midazolam tussen 1,5 – 2,5 uur. De plasmaklaring bedraagt ongeveer 300 – 500 ml per minuut. Midazolam wordt voornamelijk renaal uitgescheiden (60 – 80 % van de geïnjecteerde dosis) en wordt teruggevonden als geglucuroconjugerd alfa-hydroxymidazolam. Minder dan 1 % van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel in de urine teruggevonden. De eliminatiehalfwaardetijd van alfa-hydroxymidazolam is minder dan 1 uur. De eliminatiekinetiek van midazolam na intraveneuze infusie verschilt niet van die na een bolusinjectie.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Bejaarden:

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

Kinderen:

De rectale absorptiesnelheid is bij kinderen hetzelfde als bij volwassenen maar de biologische beschikbaarheid is lager (5 – 18 %). In vergelijking met volwassenen is bij kinderen van 3 – 10 jaar de eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze en rectale 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: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

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 een verminderde leverfunctie:

In vergelijking met gezonde vrijwilligers kan bij cirrotische patiënten de eliminatiehalfwaardetijd langer zijn en de klaring minder (zie rubriek: "Bijzondere

waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Patiënten met een verminderde nierfunctie:

De eliminatiehalfwaardetijd is bij patiënten met een chronisch verminderde nierfunctie hetzelfde als die bij gezonde vrijwilligers.

Zieke patiënten in een kritieke situatie:

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

Patiënten met hartinsufficiëntie:

In vergelijking met gezonde vrijwilligers is bij patiënten met decompensatio cordis de eliminatiehalfwaardetijd langer (zie rubriek: “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen voor de voorschrijver van belang zijnde preklinische veiligheidsgegevens die iets toevoegen aan datgene wat reeds in andere rubrieken van de SKP is opgenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Waterstofchloride
Natriumhydroxide
Water voor injectie
Stikstof

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Midazolam Viatris oplossing voor injectie niet verdunnen met macrodex 6 % in glucose. Meng Midazolam Viatris oplossing voor injectie niet met alkalische injecties. Midazolam slaat neer in combinatie met natriumbicarbonaat.

Midazolam Viatris oplossing voor injectie mag niet gemengd worden met andere oplossingen dan die vermeld onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De verdunde oplossing is chemisch en fysisch stabiel gedurende 24 uur bij kamertemperatuur of 3 dagen bij 5° C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de ‘in-use’ bewaarperiode en bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaalgesproken is dit niet langer dan 24 uur bij 2 - 8° C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities is uitgevoerd (voor verdunnen, zie ook rubriek: “Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies”).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Midazolam Viatris 1 mg/ml: Heldere, kleurloze glazen (type I) ampul met 5 ml. Dozen met 1, 2, 5, 10, 20, 30 of 50 ampullen.

Midazolam Viatris 5 mg/ml: Heldere, kleurloze glazen (type I) ampul met 1, 3 of 10 ml. Dozen met 1, 2, 5, 10, 20, 30 of 50 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Midazolam Viatris oplossing voor injectie is verenigbaar met de volgende infusieoplossingen:

- Natriumchloride 0,9 %
- Glucose 5 %
- Glucose 10 %
- Levulose 5 %
- Ringer's oplossing
- Hartmann's oplossing

De aldus bereide oplossing blijft chemisch en fysisch stabiel gedurende 24 uur bij kamertemperatuur of 3 dagen bij 5° C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de 'in-use' bewaarperiode en bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en wordt de oplossing normaalgesproken niet langer dan 24 uur bij 2 - 8° C bewaard, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities is uitgevoerd.

Om mogelijke onverenigbaarheden met andere oplossingen te voorkomen, dient Midazolam Viatris oplossing voor injectie niet met andere oplossingen vermengd te worden, behalve de oplossingen die hierboven genoemd worden (zie rubriek 6.2 "Gevallen van onverenigbaarheid").

Midazolam Viatris ampullen zijn voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte producten dienen te worden vernietigd.

Voor gebruik dient de oplossing visueel gecontroleerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes dienen gebruikt te worden.

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

Viatris GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Midazolam Viatris 1 mg/ml:
Ampul van 5 ml: BE339376

Midazolam Viatris 5 mg/ml:
Ampul van 1 ml: BE339385
Ampul van 3 ml: BE339394
Ampul van 10 ml: BE339403

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 april 2009

Datum van laatste verlenging: 01 oktober 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2023

Goedkeuringsdatum: 09/2023