

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Midazolam Accord Healthcare 5 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 5 mg midazolam (als hydrochloride)

|                       |      |       |       |
|-----------------------|------|-------|-------|
| Oplossing             | 1 ml | 3 ml  | 10 ml |
| Hoeveelheid midazolam | 5 mg | 15 mg | 50 mg |

Hulpstof: bevat 1,96 mg natrium (als natriumchloride) per ml oplossing. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infuus.

Transparante, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH-waarde van 2,9 – 3,7 en 170 mOsm/kg tot 230 mOsm/kg osmolaliteit.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Midazolam 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 AFDELING INTENSIEVE ZORGEN

##### 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 AFDELING INTENSIEVE ZORGEN

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### 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 Tabel 1 aangegeven en aanvullende bijzonderheden staan in de tekst onder de tabel.

**Tabel 1: standaarddoseringen van midazolam**

| Indicatie  | Volwassenen < 60 j  | Volwassenen ≥ 60 j /<br>verzwakt of chronisch ziek  | Kinderen  |
|--|---|---|---|
| “Conscious sedation”                             | <b>i.v.</b><br>Startdosis: 2 – 2,5 mg<br>Titratedoses: 1 mg<br>Totale dosis: 3,5–7,5 mg                                   | <b>i.v.</b><br>Startdosis: 0,5–1 mg<br>Titratedoses: 0,5–1 mg<br>Totale dosis: <3,5 mg                                    | <b>i.v. bij patiënten van 6 maanden–5 jaar</b><br>Startdosis: 0,05–0,1 mg/kg<br>Totale dosis: < 6 mg<br><b>i.v. bij patiënten van 6–12 jaar</b><br>Startdosis: 0,025–0,05 mg/kg<br>Totale dosis: <10 mg<br><b>rectaal &gt; 6 maanden</b><br>0,3–0,5 mg/kg<br><b>i.m. 1–15 jaar</b><br>0,05–0,15 mg/kg |
| Anesthesie premedicatie                          | <b>i.v.</b><br>1-2 mg herhaald<br><b>i.m.</b><br>0,07–0,1 mg/kg   | <b>i.v.</b><br>Startdosis: 0,5mg<br>Titratie geleidelijk en naar behoefte intensiveren<br><b>i.m.</b><br>0,025–0,05 mg/kg | <b>rectaal &gt; 6 maanden</b><br>0,3–0,5 mg/kg<br><b>i.m. 1–15 jaar</b><br>0,08–0,2 mg/kg   |
| Anesthesie inleiding                             | <b>i.v.</b><br>0,15–0,2 mg/kg<br>(0,3–0,35 zonder premedicatie)   | <b>i.v.</b> 0,05-0,15 mg/kg<br>(0,15–0,3 zonder premedicatie)   |   |
| Sedatieve component bij gecombineerde anesthesie | <b>i.v.</b><br>Intermitterende doses van 0,03–0,1 mg/kg of continu infuus van 0,03–0,1 mg/kg/u                            | <b>i.v.</b><br>lagere doses dan aanbevolen voor volwassenen <60 jaar  |   |
| Sedatie op de i.c.                               | <b>i.v.</b><br>Oplaaddosis: 0,03–0,3 mg/kg met stapsgewijze verhogingen van 1–2,5 mg<br>Onderhoudsdosis: 0,03–0,2 mg/kg/u |   | <b>i.v. bij neonaten ≤32 weken zwangerschap</b> 0,03 mg/kg/u<br><b>i.v. bij neonaten &gt;32 weken en kinderen tot 6 maanden</b><br>0,06 mg/kg/u<br><b>i.v. bij patiënten &gt; 6 maanden</b> Oplaaddosis: 0,05–0,2 mg/kg<br>Onderhoudsdosis: 0,06–0,12 mg/kg/u   |

## “CONSCIOUS SEDATION” DOSERING

Voor “conscious sedation” voorafgaand aan een diagnostische of chirurgische ingreep wordt midazolam intraveneus toegediend. De dosis moet individueel worden aangepast en mag niet door middel van een snelle of eenmalige bolusinjectie, maar getitreerd worden toegediend. De aanvang van de sedatie verschilt per individu en is afhankelijk van de fysieke gesteldheid van de patiënt en de precieze wijze van dosering (bijv. snelheid van toediening, grootte van de dosis). Indien nodig kunnen aanvullende doses toegediend worden, afhankelijk van de individuele behoeften. Het middel begint ongeveer 2 minuten na toediening te werken. Met maximale effect wordt binnen 5 tot 10 minuten bereikt.

### Volwassenen

Intraveneuze injectie van midazolam dient geleidelijk toegediend te worden, met een snelheid van ongeveer 1 mg/30 seconden.

Bij volwassenen jonger dan 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. In de praktijk blijkt de gemiddelde totale dosis te liggen tussen de 3,5 en 7,5 mg. Een totale dosis van meer dan 5 mg blijkt meestal niet nodig.

Bij volwassenen boven 60 jaar, verzwakte of chronisch zieke patiënten, bedraagt de aanvangsdosis 0,5 tot 1,0 mg, toe te dienen 5 tot 10 minuten voor het begin van de ingreep. Indien nodig kunnen vervolgdoses van 0,5 tot 1,0 mg worden gegeven. Bij deze patiënten duurt het langer om het maximale effect te bereiken en aanvullende doses dienen dan ook met grote zorg en zeer langzaam toegediend te worden. Een totale dosis van meer dan 3,5 mg blijkt meestal niet nodig.

### Kinderen

*I.V. 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. 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. Daarom wordt het gebruik voor “conscious sedation” bij kinderen jonger dan 6 maanden niet 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 door middel van een plastic applicator die aan het uiteinde van de spuit is 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.

Midazolam wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

*Diepe 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.

Midazolamoplossingen met concentraties hoger dan 1 mg/ml worden niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg. Hogere concentraties moeten verdund worden tot 1 mg/ml.

## DOSERING BIJ ANESTHESIE PREMEDICATIE

### Premedicatie

Premedicatie met midazolam toegediend kort voor een ingreep veroorzaakt sedatie (inductie van slaap of slaperigheid en vermindering van ongerustheid) en preoperatief geheugenverlies. Midazolam kan ook worden toegediend in combinatie met anticholinergica. Bij deze indicatie dient midazolam 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 adequate observatie van de patiënt verplicht omdat de inter-individuele gevoeligheid kan variëren en overdosingsymptomen kunnen optreden.

### Volwassenen

Voor preoperatieve sedatie en om het herinneringsvermogen voor preoperatieve 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. herhaald indien nodig, of 0,07 tot 0,1 mg/kg, diep 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. Een dosis van 0,025 tot 0,05 mg/kg, diep intramusculair toegediend, wordt aanbevolen. De gebruikelijke dosis bedraagt 2 tot 3 mg.

### Pediatrische patiënten

#### *Neonaten en kinderen tot 6 maanden:*

Midazolam wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en/of werkzaamheid.

#### *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 door middel van een plastic applicator die op het uiteinde van de spuit is bevestigd. Als het toe te dienen volume te klein is, kan water toegevoegd worden tot een totaal volume van 10 ml.

*Diepe 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, diep 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*

#### *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 wel 25% van de gebruikelijke dosis van de anesthetica.

Het gewenste anesthesieniveau wordt door trapsgewijze titratie bereikt. De i.v. inleidingdosis 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 met premedicatie jonger dan 60 is een dosis van 0,15 tot 0,2 mg/kg gewoonlijk voldoende.

Bij volwassenen zonder premedicatie jonger dan 60 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, verzwakte of chronisch zieke patiënten dient de dosis behoorlijk verlaagd te worden, tot bijvoorbeeld 0,05-0,15 mg/kg, intraveneus toegediend gedurende 20-30 seconden en met een wachttijd van 2 minuten voor het middel in werking treedt.

Volwassenen ouder dan 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 meestal 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 afdeling intensieve zorgen*

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 onder 4.5).

### Volwassenen

I.V. oplaaddosis: 0,03 tot 0,3 mg/kg dient langzaam en 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. onderhoudsdosis: 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 mogelijk gevolg een verhoging van de dosis.

#### *Neonaten en kinderen tot zes maanden.*

Midazolam dient door middel van een continu infuus toegediend te worden, te beginnen met een dosis van 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 teneinde 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 pediatrische patiënten dient een oplaaddosis van 0,05 tot 0,2

mg/kg langzaam intraveneus te 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 0,06 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 het initiële infuus of het vervolginfuus) of aanvullende intraveneuze doses midazolam kunnen worden toegediend om het verlangde effect te verhogen of te handhaven.

Wanneer een infuus 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, 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.

Bij premature baby's, 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.

#### *Specifieke patiëntgroepen*

##### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nieraandoeningen (creatinine klaring < 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 (creatinine klaring < 10 ml/min) is de farmacokinetiek van ongebonden midazolam na een enkelvoudige i.v. toediening gelijk aan die van gezonde proefpersonen. Echter, na langdurig infuus bij patiënten van de afdeling intensieve zorgen bleek de gemiddelde werkingsduur bij de patiënten met nierinsufficiëntie substantieel toegenomen, waarschijnlijk door de cumulatie van 1'-hydroxy-midazolamglucuronide (zie rubriek 4.4 en 5.2).

##### Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie vermindert de klaring van i.v. midazolam waardoor de terminale halfwaardetijd toeneemt. De klinische effecten kunnen bij patiënten met leverinsufficiëntie dan ook intenser en langduriger zijn. Deze patiënten met een hoog risico vereisen een lagere dosering en moeten continu gecontroleerd worden op vroege tekenen van veranderingen in de vitale functies (zie rubriek 4.4).

##### Pediatrische patiënten

Zie hierboven en onder 4.4.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

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

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Midazolam mag uitsluitend gebruikt worden door ervaren medici en mensen die getraind zijn in het herkennen en behandelen van te verwachten ongewenste bijwerkingen, zoals ademhaling- en hartproblemen, in de aanwezigheid van aan leeftijd en lichaamsgrootte aangepaste reanimatiefaciliteiten. In zeldzame gevallen zijn ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen opgetreden. 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 voorzorg dient in acht genomen te worden bij het gebruik van “*conscious sedation*” bij patiënten met ademhalingsmoeilijkheden.

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

Na toediening voor premedicatie is adequate observatie van de patiënt verplicht omdat de inter-individuele gevoeligheid kan variëren en overdosingsymptomen 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;
- patiënten met een chronische ademhalingsinsufficiëntie;
- patiënten met chronische nierinsufficiëntie;
- patiënten met verminderde leverfunctie (benzodiazepinen kunnen encefalopathie veroorzaken of verergeren bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie);
- patiënten met 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) en moeten continu gecontroleerd worden op vroege tekenen van veranderingen in de 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; het is ook groter bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van alcohol- en/of drugsmisbruik (zie rubriek 4.8)

#### *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, diarree, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid, slaapstoornissen, stemmingswisselingen, hallucinaties en convulsies. In ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: depersonalisatie, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking. Omdat het risico op ontwenningverschijnselen groter is na plotseling stoppen van de behandeling, wordt aanbevolen om de doses geleidelijk te verminderen.

#### *Amnesie*

Anterograde amnesie kan voorkomen bij therapeutische doseringen, met een hoger risico bij hogere doseringen (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 de behandelkamer uitsluitend onder begeleiding verlaten.

#### *Paradoxicale reacties*

Het voorkomen van paradoxicale reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch-clonische convulsies en spiertremor), hyperactiviteit, vijandigheid, wanen, woede, agressie, angst, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsafwijkingen, 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. Als een dergelijke reactie voorkomt moet worden overwogen om gebruik van het geneesmiddel te staken.

#### *Veranderde uitscheiding van midazolam*

De uitscheiding van midazolam kan veranderen bij patiënten die middelen krijgen die CYP3A4 remmen of induceren en de dosis midazolam moet mogelijk overeenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.5).

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

#### *Slaapapneu*

Midazolam ampullen moeten met buitengewone voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met slaapapneusyndroom en patiënten moeten regelmatig gemonitord worden.

#### *Premature baby's en neonaten*

Vanwege een toegenomen risico van apnoe, is buitengewone voorzichtigheid vereist bij het

sederen van (voorheen) preterm geboren patiënten. Zorgvuldige controle van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist. Snelle injectie dient vermeden te worden bij neonatale patiënten. 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 patiënten.

#### *Pediatrie patiënten jonger 6 maanden*

Bij deze patiënten wordt midazolam alleen geïndiceerd voor sedatie op de i.c. Vooral pediatrie patiënten jonger dan 6 maanden zijn kwetsbaar voor luchtwegobstructie en hypoventilatie en daarom is het van wezenlijk belang met kleine stapjes te titreren tot het klinisch effect is bereikt en zorgvuldig de ademfrequentie en zuurstofverzadiging te controleren (zie ook hierboven 'Preterm geboren en neonaten').

#### *In combinatie met alcohol / middelen die het CZS onderdrukken*

Gebruik van midazolam in combinatie met alcohol en/of middelen die het CZS onderdrukken dient vermeden te worden. Dergelijk gelijktijdig gebruik kan de klinische effecten van midazolam versterken en kan zelfs leiden tot ernstige sedatie die kan leiden tot coma of de dood of bijkomende toename van ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.5)

#### *Medische voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik*

Midazolam en andere benzodiazepinen moeten vermeden worden bij patiënten met alcohol- of drugsmisbruik in de anamnese.

#### *Criteria voor ontslag*

Na behandeld te zijn met midazolam mogen patiënten het ziekenhuis of de behandelkamer uitsluitend na toestemming van de behandelend arts en onder begeleiding verlaten. Het is aan te raden dat de patiënt begeleid wordt bij thuiskomst na behandeling.

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 CYP3A4 en CYP3A5.

CYP3A-inhibitoren en -inductoren kunnen stijgingen en dalingen in de plasmaconcentraties veroorzaken en dus ook de werking van midazolam beïnvloeden. De vereiste dosis zal dientengevolge aangepast moeten worden.

Farmacokinetische interacties met CYP3A4-inhibitoren of -inductoren zijn evidentier bij orale dan bij i.v. toediening van midazolam, vooral ook omdat CYP3A4 aanwezig is in het opper maagdkanaal. Dit wordt veroorzaakt door het feit dat in geval van orale route veranderingen plaatsvinden in zowel de systemische klaring als de beschikbaarheid, terwijl in geval van parenterale toediening alleen verandering in systemische klaring in werking treedt.

Na een enkelvoudige dosering van i.v. midazolam, zal de uitwerking op het maximale

klinische effect, dankzij CYP3A4-remming minimaal zijn, terwijl het effect in duur is toegenomen. Na langdurige dosering van midazolam zullen echter zowel de omvang als de duur van het effect toegenomen zijn als gevolg van CYP3A4-remming.

Er zijn geen gegevens bekend over de modulatie van CYP3A4 in de farmacokinetiek van midazolam na rectale en intramusculaire toediening. Naar verwachting zullen de reacties in de rectale route minder intens zijn dan in de orale route, omdat het maagdkanaal niet gepasseerd wordt. De effecten van CYP3A4-modulatie na intramusculaire toediening zullen niet veel verschillen van de waargenomen effecten bij i.v. midazolam.

Bij gelijktijdige toediening van een CYP3A4 inhibitor kunnen de klinische effecten van midazolam groter zijn en langer duren waardoor een lagere dosis nodig kan zijn. Met name de toediening via infuus van hoge doses midazolam of toediening gedurende langere tijd aan patiënten die ook sterke CYP3A4-inhibitoren krijgen, bijvoorbeeld op de i.c., kan leiden tot langdurige hypnotische effecten, vertraagd bijkomen uit narcose en ademhalingsmoeilijkheden, zodat de doses aangepast dienen te worden. Het wordt aanbevolen om het klinische effect en de vitale functies nauwkeurig te observeren tijdens het gebruik van midazolam met een CYP3A4-remmer..

Het effect van midazolam kan zwakker zijn en korter duren bij gelijktijdige toediening met een CYP3A-inductor en een hogere dosis kan nodig zijn.

In aanmerking dient te worden genomen dat het enkele dagen kan duren voordat het inductieproces maximaal effect heeft bereikt en dat het ook weer enkele dagen duurt voordat het middel is opgelost. In tegenstelling tot behandeling met een inductor gedurende meerdere dagen zal een korte behandeling minder geneesmiddeleninteracties (DDI) met midazolam teweegbrengen. Toch kan bij sterke inductoren een evenredige inductie, zelfs na kort gebruik, niet uitgesloten worden.

De farmacokinetische effecten van Midazolam op andere geneesmiddelen zijn niet bekend.

Geneesmiddelen die CYP3A remmen:

*Azol-antischimmelmiddelen:*

- Ketoconazol en voriconazol verhoogden de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met respectievelijk het 5-voudige en 3-4-voudige, terwijl de terminale halfwaardetijd met ongeveer het 3-voudige toenam. Als parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met de sterke CYP3A-remmer ketoconazol, dient dit te gebeuren op een intensive care unit (ICU) of vergelijkbare instelling die zorgt voor nauwgezette klinische bewaking en passende medische behandeling in geval van ademhalingsdepressie en/of langdurige sedatie. Gespreide dosering en aanpassing van de dosering moeten worden overwogen, vooral als meer dan een enkele i.v. dosis midazolam wordt toegediend. Dezelfde aanbeveling kan ook gelden voor andere azol-antischimmelmiddelen (zie verder), aangezien verhoogde sedatieve effecten van intraveneus midazolam, hoewel in mindere mate, zijn gemeld.
- Fluconazol en itraconazol verhoogden beide de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met het 2- tot 3-voudige, gepaard gaande met een toename van de

terminale halfwaardetijd met respectievelijk het 2,4-voudige voor itraconazol en het 1,5-voudige voor fluconazol.

- Posaconazol verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met ongeveer het 2-voudige.

Men moet in gedachten houden dat als midazolam oraal wordt toegediend, de blootstelling drastisch hoger zal zijn dan de hierboven genoemde, met name met ketoconazol, itraconazol, voriconazol.

Midazolam ampullen zijn niet geïndiceerd voor orale toediening.

#### *Macrolide antibiotica*

- Erytromycine resulteerde in een toename van de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam met ongeveer het 1,6-2-voudige, geassocieerd met een toename van de terminale halfwaardetijd van midazolam met het 1,5-1,8-voudige.
- Claritromycine verhoogde de plasmaconcentraties van midazolam tot het 2,5-voudige in combinatie met een toename van de terminale halfwaardetijd met het 1,5-2-voudige.

#### Aanvullende informatie over orale midazolam

- Telitromycine verhoogde de plasmaspiegels van oraal midazolam 6-voudig.
- Roxitromycine: Hoewel er geen informatie over roxitromycine met intraveneus midazolam beschikbaar is, wijst het milde effect op de terminale halfwaardetijd van orale midazolamtabletten, toenemend met 30%, erop dat de effecten van roxitromycine op intraveneus midazolam gering kunnen zijn.

#### *Intraveneuze anesthetica*

De dispositie van intraveneus midazolam veranderde ook door de toediening van intraveneus propofol (AUC en de halfwaardetijd nam met een factor 1,6 toe).

#### *Proteaseremmers*

- Saquinavir en andere HIV proteaseremmers: Co-medicatie met proteaseremmers kan een grote toename in de midazolam concentraties veroorzaken. Bij co-medicatie van met ritonavir geboost lopinavir namen de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam toe met het 5,4-voudige, met eenzelfde toename van de terminale halfwaardetijd. Parenterale toediening van midazolam in combinatie met HIV proteaseremmers mag alleen plaatsvinden in een omgeving zoals beschreven in de rubriek hierboven over de antifungale azolen ketoconazole en voriconazole.
- HCV-proteaseremmers: Boceprevir en telaprevir verminderen de klaring van midazolam. Dit leidde tot een 3,4-voudige verhoging van de AUC van midazolam na i.v. toediening met een 4-voudige verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd.

#### Aanvullende informatie over orale midazolam

- Op basis van gegevens over andere CYP3A4-remmers wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van midazolam significant hoger zullen zijn wanneer midazolam oraal wordt toegediend. Daarom mogen proteaseremmers niet gelijktijdig worden toegediend met oraal toegediend midazolam.

#### *Calciumkanaalblokkers*

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

#### Aanvullende informatie over orale midazolam

- Verapamil verhoogde de plasmaconcentraties van oraal midazolam respectievelijk 3-voudig. De terminale halfwaardetijd van midazolam nam toe met 41%.

#### *Histamine-2 receptorantagonisten*

- Cimetidine verhoogde de steady-state plasmaconcentraties van midazolam met 26%.

#### Overige geneesmiddelen/kruiden

- Atorvastatine liet een 1,4-voudige toename van de plasmaconcentraties van i.v. midazolam zien in vergelijking met de controlegroep.
- Intraveneus fentanyl heeft een zwak remmend effect op de eliminatie van midazolam: de AUC en halfwaardetijd van i.v. midazolam werden 1,5-voudig verhoogd respectievelijk verlengd in aanwezigheid van fentanyl.

#### Aanvullende informatie over orale midazolam

- Nefazodon verhoogde de plasmaconcentraties van oraal midazolam 4,6-voudig, met een 1,6-voudige toename van de terminale halfwaardetijd.
- Tyrosinekinaseremmers zijn in vitro (imatinib, lapatinib) of in vivo (idelalisib) krachtige remmers van CYP3A. Na gelijktijdige toediening van idelalisib was de orale blootstelling aan midazolam gemiddeld 5,4 maal zo hoog.
- NK1-receptorantagonisten (aprepitant, netupitant, 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.
- Bij een aantal geneesmiddelen of kruidengeneesmiddelen werd een zwakke interactie met de eliminatie van midazolam waargenomen bij gelijktijdige veranderingen in de blootstelling (< 2-voudige verandering in AUC) (everolimus, cyclosporine, simeprevir, propiverine). Deze zwakke interacties zullen naar verwachting verder worden verzwakt na intraveneuze toediening.
- Fluvoxamine verhoogde de plasmaconcentraties van oraal midazolam licht (28%), terwijl het de eliminatie halfwaardetijd ervan verdubbelde.
- Chloorzoxazon verminderde de verhouding van de door CYP3A-gegenereerde metaboliet 1-hydroxymidazolam (ook wel alfa-hydroxymidazolam genoemd) tot midazolam vanwege zijn CYP3A-remmende werking.

### Geneesmiddelen die CYP3A induceren

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

### Aanvullende informatie over orale midazolam

- Bij gezonde proefpersonen verlaagde rifampicine de plasmaconcentraties van oraal midazolam met 96% en de psychomotorische effecten verdwenen bijna geheel.
- Herhaalde dosering van carbamezepine of fenytoïne resulteerde in een afname in plasmaconcentraties van oraal midazolam met 90% en een verkorting van de terminale halfwaardetijd van 60%.
- De zeer sterke inductie van CYP3A4 na mitotaan of enzalutamide leidde tot een aanzienlijke en langdurige verlaging van de midazolamspiegels bij kankerpatiënten. De AUC van oraal toegediende midazolam werd verminderd naar respectievelijk 5% en 14% van de normale waarden.
- Clobazam en efavirenz zijn zwakke inductoren van de biotransformatie van midazolam en verlagen de AUC van de oorspronkelijke stof met circa 30%. Dit resulteert in een 4-5-voudige verhoging in de verhouding van de actieve metabooliet (1'-hydroxymidazolam) ten opzichte van de oorspronkelijke stof, maar de klinische relevantie hiervan is onbekend.
- Vemurafenib heeft invloed op CYP iso-enzymen en remt CYP3A4 licht: herhaalde toediening leidde tot een vermindering in blootstelling aan midazolam na orale toediening van gemiddeld 32% (tot 80% bij sommige personen).

### Kruiden en voedsel

- Sint-janskruid verlaagde de plasmaconcentraties van midazolam met ongeveer 20-40 % gepaard gaande met een verkorting van de terminale halfwaardetijd met ongeveer 15- 17%. Afhankelijk van het specifieke sint-janskruidextract kan het CYP3A4-inducerende effect variëren.
- Echinacea purpurea wortelextract verlaagt de plasmaconcentraties van i.v. midazolam met 20% (AUC) en de halfwaardetijd ervan met ongeveer 42%.

### Aanvullende informatie over orale midazolam

- Quercetine (zit ook in Gingko biloba) en Panax ginseng hebben beide zwakke enzyminducerende effecten en verminderden de blootstelling aan midazolam na orale toediening met 20-30%.

### *Farmacodynamische geneesmiddeleninteracties (DDI)*

Co-medicatie van midazolam met andere sedatieve / hypnotische geneesmiddelen en CZS onderdrukkers, zoals alcohol, kunnen leiden tot versterking van het sedatieve effect en cardiorespiratoire depressie. Het gaat hier onder meer om derivaten van opiaten (gebruikt als pijnstillers, hoestmiddelen of vervangende behandelingen), antipsychotica, andere benzodiazepinen gebruikt als anxiolytica of hypnotica, barbituraten, propofol, ketamine, etomidaat; sedatieve antidepressiva, H1-antihistaminica en centraal werkende antihypertensiva.

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

Midazolam vermindert de minimale alveolaire concentratie (MAC) van inhalatie-anesthetica ten behoeve van algehele anesthesie.

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

##### **Zwangerschap**

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van midazolam bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is geen teratogeen effect gebleken (zie 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Evenals het geval is bij andere benzodiazepinen, is echter wel foetotoxiciteit waargenomen. Het gebruik van benzodiazepinen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap duidt op een verhoogd risico op congenitale misvormingen.

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, lichamelijke 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. 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**

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. Patiënten dienen, vóór ze midazolam krijgen toegediend, worden gewaarschuwd dat ze niet mogen rijden of machines mogen bedienen tot ze volledig hersteld zijn. De behandelend arts dient te beslissen wanneer deze activiteiten kunnen worden hervat. Het wordt aanbevolen dat de patiënt na ontslag in gezelschap naar huis gaat.

Bij slaaptkort of alcoholgebruik kan de kans op verminderde alertheid hoger zijn (zie rubriek 4.5)

#### 4.8 Bijwerkingen

In Tabel 4 worden de bijwerkingen weergegeven die zijn gemeld (frequentie onbekend, kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden geschat) als zijnde opgetreden bij het injecteren van midazolam:

De frequentiecategorieën zijn als volgt:

Zeer vaak:  $\geq 1/10$ ;

Vaak:  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ; Soms:  $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ;

Zelden:  $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ; Zeer zelden:  $< 1/10.000$ ;

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Tabel 2: Samenvatting van de bijwerkingen

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i> |  |
| Niet bekend                      | Overgevoeligheid, angio-oedeem, anafylactische shock   |
| <i>Psychische stoornissen</i>    |  |
| Niet bekend                      | Verwardheid, desoriëntatie, veranderingen in emotionele stemming en gemoedstoestand, verandering in libido<br>Lichamelijke geneesmiddelfafhankelijkheid en ontwenningssyndroom<br>Misbruik<br>Paradoxe reacties* waaronder rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, nervositeit, vijandelijkheid, woede, agressie, angst, nachtmerries, abnormale dromen, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragseffecten, paroxismale opwindings |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i>  |  |
| Niet bekend                      | Onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch-clonische bewegingen en spiertremor)*, hyperactiviteit*<br><br>Sedatie (langdurig en postoperatief), verminderde alertheid, slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, anterograde amnesie**, waarvan de duur direct gerelateerd is aan de toegediende dosis<br><br>Bij prematuren en neonaten zijn convulsies gemeld<br><br>Convulsies t.g.v. ontwenningverschijnselen                               |

|  |   |
|--|---|
| <i>Hartaandoeningen</i>  |   |
| Niet bekend  | Hartstilstand, bradycardie, Kounis syndroom****                                     |
| <i>Bloedvataandoeningen</i>                                      |   |
| Niet bekend  | Hypotensie, vasodilatatie, tromboflebitis, trombose                                 |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> |   |
| Niet bekend  | Ademhalingsdepressie, apneu, ademhalingsstilstand, dyspneu, laryngospasme, hik      |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>                               |   |
| Niet bekend  | Misselijkheid, braken, constipatie, droge mond                                      |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>                            |   |
| Niet bekend  | Rash, urticaria, pruritis   |
| <i>Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>  |   |
| Niet bekend  | Vermoeidheid, erytheem op de plaats van de injectie, pijn op de plaats van injectie |
| <i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>         |   |
| Niet bekend  | Kans op vallen, fracturen***  |
| <i>Sociale omstandigheden</i>                                    |   |
| Niet bekend  | Geweldpleging*  |

\*Dergelijke paradoxale reacties op het geneesmiddel zijn gemeld, voornamelijk bij kinderen en ouderen (zie rubriek 4.4).

\*\*Anterograde amnesie kan nog steeds aanwezig zijn bij het eind van de ingreep en in enkele gevallen is een verlengde amnesie gemeld (zie rubriek 4.4).

\*\*\* Bij gebruikers van benzodiazepine zijn vallen en fracturen gemeld. Het risico op vallen en fracturen is groter bij patiënten die tegelijkertijd sedativa gebruiken (inclusief alcoholische dranken) en bij ouderen.

\*\*\*\*vooral na parenterale toediening

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

*Afhankelijkheid:* Gebruik van midazolam (zelfs van therapeutische doses) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid na langdurige intraveneuze toediening; plotseling stoppen kan vergezeld gaan van onthoudingsverschijnselen waaronder onthoudingsconvulsies (zie 4.4). Er zijn gevallen van misbruik gemeld.

Ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen zijn opgetreden. 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 gegeven (zie 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](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen*

Net als andere benzodiazepinen, veroorzaakt midazolam slaperigheid, ataxia, dysartrie en nystagmus. Overdosis van midazolam is zelden levensbedreigend zolang het geneesmiddel niet in combinatie met andere middelen is toegediend, maar kan wel leiden tot areflexie, apnoe, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en in het uiterste geval tot coma. Als coma intreedt, duurt dit gewoonlijk een paar uur, maar verlengde en cyclische coma kan vooral bij oudere patiënten ook voorkomen. Respiratoire depressie als gevolg van benzodiazepinen kan ernstiger vormen aannemen bij patiënten met ademhalingsaandoeningen.

Benzodiazepinen versterken het effect van andere CZS onderdrukkers zoals alcohol.

### *Behandeling*

Controle van de vitale functies is vereist en ondersteunende maatregelen dienen getroffen te worden, afhankelijk van de toestand waarin de patiënt zich bevindt. Speciale aandacht dient geschonken te worden aan de cardiorespiratoire functies en die van het centrale zenuwstelsel. Bij oraal gebruik kan verdere absorptie voorkomen worden door binnen 1 tot 2 uur een passende behandeling te starten met geactiveerde kool. Bij gebruik van geactiveerde kool dienen de luchtwegen bij slaperige patiënten beschermd te worden. In geval van gemengde toediening kan maagspoeling in overweging worden genomen, maar dit is geen routinemaatregel.

Bij ernstige CZS depressie kan de benzodiazepinenantagonist flumazenil overwogen worden. Dit moet met uiterste zorg toegediend worden. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer een uur) en daarom moeten patiënten die flumazenil toegediend hebben gekregen onder strikte controle blijven tot het middel is uitgewerkt. Voorzichtigheid moet betracht worden bij het gebruik van flumazenil wanneer geneesmiddelen gebruikt zijn die de drempel voor toevallen verlagen (bijv. tricyclische antidepressiva). Lees de aanwijzingen op de bijsluiter van flumazenil voor meer informatie over het juiste gebruik van dit geneesmiddel.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Hypnotica en sedativa (benzodiazepinenderivaten), ATC

code: N05CD08.

### Werkingsmechanisme

De centrale activiteit van benzodiazepinen wordt gemedieerd door een versterking van de gamma-aminoboterzuur-neurotransmissie (GABA-neurotransmissie) op inhiberende synapsen. Bij de aanwezigheid van benzodiazepinen wordt de affiniteit van de GABA-receptor voor GABA verhoogd door positieve allosterische modulatie wat leidt tot een verhoogde activiteit van het afgegeven GABA op de chloride-ionenflux door de postsynaptische celmembraan

Chemisch midazolam is een derivaat uit de imidazobenzodiazepinengroep. Hoewel de vrije base een lipofiele stof is met een lage oplosbaarheid in water, het basische stikstofatoom op positie 2 van de imidazobenzodiazepinenring maakt 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. Bij fysiologische pH sluit de diazepinering en wordt de vrije base gevormd, wat resulteert in een lipofiele substantie die snel werkzaam is. De snelle metabole transformatie en herverdeling zijn de belangrijkste redenen voor de korte werkingsduur.

### 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.

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

#### Absorptie na intramusculaire toediening

Wordt snel en volledig uit het spierweefsel opgenomen. Piekniveaus 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. Piekniveaus 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 in kleine deeltjes 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 de geneesmiddeltransporters die tot dusver getest zijn (cellulaire efflux-transporter: P-glycoproteïne; cellulaire uptake-transporters:

OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP2B1 en rOATP1B2, wat alleen in ratten aanwezig is)

### 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 P4503A4-iso-enzym en 1'-hydroxymidazolam (ook wel alfa-hydroxymidazolam genoemd) is de voornaamste metaboliet in urine en plasma. 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 parallele afname plaats van de concentraties van de moederstof en de belangrijkste metaboliet. De plasmaklaring is in het bereik van 300-500 ml per minuut. De metabolieten van midazolam worden voornamelijk renaal uitgescheiden (60-80 % van de geïnjecteerde dosis) en wordt teruggevonden als geglucuroconjugerd 1'-hydroxymidazolam. Minder dan 1 % van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel in de urine teruggevonden. De eliminatiehalfwaardetijd van alfa-hydroxy-midazolam is korter dan 1 uur. De eliminatiekinetiek van midazolam na intraveneuze infusie verschilt niet van die na een bolusinjectie. Herhaalde toediening van midazolam induceert geen geneesmiddel-metaboliserende enzymen die zijn betrokken bij biotransformatie.

### Farmacokinetiek bij specifieke patiëntgroepen

#### 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; bovendien is de klaring verminderd. 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).

#### Zwaarlijvig

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 klaring verminderd zijn en de eliminatie langer duren (zie rubriek 4.4).

#### Patiënten met een verminderde nierfunctie

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 hartinsufficiëntie de eliminatiehalfwaardetijd langer (zie 4.4).

### **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 SPC is opgenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride

Zoutzuur (voor het instellen van de pH-waarde)

Natriumhydroxide (voor het instellen van de pH-waarde)

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Midazolam injectie- of infusievloeistof niet verdunnen met 6% w/v dextran (met 0.9% natriumchloride) in glucose. Meng midazolam injectie- of infusievloeistof niet met alkalische injecties. Midazolam slaat neer in combinatie met natriumbicarbonaat.

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

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

#### Houdbaarheid na verdunning

De verdunde oplossing is "in-use" chemisch en fysisch stabiel gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (15 – 25°C) of 3 dagen bij +2 tot +8 °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. Normaal gesproken is dit niet langer dan 24 uur bij +2 tot +8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities is uitgevoerd.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

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

Voor 1ml,

Midazolam injectie- of infusievloeistof 5 mg/ml is verkrijgbaar in 1 ml helderwitte OPC (One Point Cut)/witte snap-off ampullen met witte stip/witte band en gele band, Type – I. Een doos bevat 10 ampullen.

Voor 3 ml,

Midazolam injectie- of infusievloeistof 5 mg/ml is verkrijgbaar in 3 ml helderwitte OPC (One Point Cut)/witte snap-off ampullen met witte stip/witte band en blauwe band, Type – I. Een doos bevat 10 ampullen.

Voor 10 ml,

Midazolam injectie- of infusievloeistof 5 mg/ml is verkrijgbaar in 10 ml helderwitte OPC (One Point Cut)/witte snap-off ampullen met witte stip/witte band en rode band, Type – I. Een doos bevat 1 ampul en 10 ampullen.

De ampullen worden geleverd in blister-/tray-verpakkingen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Verenigbaar met de volgende infusievloeistoffen:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0.9 %) oplossing
- Glucose oplossing 50 mg/ml (5 %)
- Glucose oplossing 100 mg/ml (10%)
- Laevulose 50 mg/ml (5 %) oplossing
- Ringer's oplossing
- Hartmann's oplossing

Midazolam ampullen zijn voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd. Voor gebruik dient de oplossing visueel gecontroleerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes dienen gebruikt te worden.

Bij continue intraveneus infuus mag midazolam injectievloeistof verdund worden van

0,015 tot 0,15 mg per ml met een van de hierboven genoemde oplossingen.

**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**

Ampul van 1 ml: BE336384

Ampul van 3 ml: BE336393

Ampul van 10 ml: BE336402

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/03/2009

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

Goedkeuringsdatum: 07/2024