

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dormicum 5 mg/ml oplossing voor injectie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

#### Dormicum 5 mg/1 ml:

Elke ml bevat 5 mg midazolam (als midazolamhydrochloride).

Een ampul met 1 ml bevat 5 mg midazolam.

Een ampul met 3 ml bevat 15 mg midazolam.

Een ampul met 10 ml bevat 50 mg midazolam.

Dit product bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' is. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie, infusie of rectale toediening

Heldere, kleurloze oplossing

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Dormicum 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 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 moet de dosering voorzichtig worden bepaald waarbij de bij elke patiënt behorende risicofactoren in aanmerking moeten worden genomen. Standaarddoseringen worden in de tabel hieronder aangegeven. Aanvullende bijzonderheden staan in de tekst onder de tabel.

<b>Indicatie</b>	<b>Volwassenen &lt; 60 jaar</b>	<b>Volwassenen ≥ 60 jaar / verzwakt of chronisch ziek</b>	<b>Kinderen</b>
“Conscious sedation”	<i>i.v.</i> Startdosis: 2-2,5 mg Titratiedoses: 1 mg Totale dosis: 3,5-7,5 mg	<i>i.v.</i> Startdosis: 0,5-1 mg Titratiedoses: 0,5-1 mg Totale dosis: < 3,5 mg	<i>i.v. bij patiënten van 6 maanden - 5 jaar</i> Startdosis: 0,05-0,1 mg/kg Totale dosis: < 6 mg <i>i.v. bij patiënten van 6-12 jaar</i> Startdosis: 0,025-0,05 mg/kg Totale dosis: < 10 mg <i>rectaal &gt; 6 maanden</i> 0,3-0,5 mg/kg <i>i.m. 1-15 jaar</i> 0,05-0,15 mg/kg
Anesthesie premedicatie	<i>i.v.</i> 1-2 mg herhaaldelijk toegediend <i>i.m.</i> 0,07-0,1 mg/kg	<i>i.v.</i> Startdosis: 0,5 mg Langzaam optitreren zoals nodig <i>i.m.</i> 0,025-0,05 mg/kg	<i>rectaal &gt; 6 maanden</i> 0,3-0,5 mg/kg <i>i.m. 1-15 jaar</i> 0,08-0,2 mg/kg
Anesthesie inleiding	<i>i.v.</i> 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 zonder premedicatie)	<i>i.v.</i> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 zonder premedicatie)	
Sedatieve component bij gecombineerde anesthesie	<i>i.v.</i> intermitterende doses van 0,03-0,1 mg/kg of continu infuus van 0,03-0,1 mg/kg/u	<i>i.v.</i> lagere doses dan aanbevolen voor volwassenen < 60 jaar	
Sedatie op de i.c.	<i>i.v.</i> Oplaaddosis: 0,03-0,3 mg/kg met stapsgewijze verhogingen van 1-2,5 mg Onderhoudsdosis: 0,03-0,2 mg/kg/u		<i>i.v. bij neonaten ≤ 32 weken zwangerschapsduur</i> 0,03 mg/kg/u <i>i.v. bij neonaten &gt; 32 weken en kinderen t/m 6 maanden</i> 0,06 mg/kg/u <i>i.v. bij patiënten &gt; 6 maanden</i> 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 (bijv. 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 moet langzaam 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, moet de aanvangsdosis verlaagd worden tot 0,5 – 1,0 mg en moet dit 5-10 minuten voor de ingreep toegediend worden. Indien nodig kunnen vervolgdoses van 0,5 tot 1 mg worden gegeven. Doordat bij deze patiënten het piekeffect minder snel bereikt kan worden, moet additionele midazolam zeer langzaam en voorzichtig getitreerd worden. Een totale dosis groter dan 3,5 mg is gewoonlijk niet nodig.

### *Pediatrische patiënten*

I.V. toediening: midazolam moet langzaam getitreerd 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. 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 moet in één keer worden toegediend en herhaalde rectale toediening moet vermeden 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 moet 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 moet midazolam intraveneus of intramusculair diep in een grote spiermassa 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 patiënten verplicht omdat de interindividuele gevoeligheid kan variëren en overdoseringssymptomen kunnen optreden.

#### *Volwassenen*

Voor pre-operatieve sedatie en om het herinneringsvermogen voor pre-operatieve gebeurtenissen te verminderen, bedraagt de aanbevolen dosis voor volwassenen met ASA fysieke statusclassificatie I & II en beneden de 60 jaar 1-2 mg 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 en moet langzaam opgetitreerd worden als nodig. Een dosis van 0,025 tot 0,05 mg/kg, intramusculair toegediend, wordt aanbevolen. In geval van gelijktijdige toediening van narcotica moet de midazolam dosering 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 vanwege onvoldoende beschikbare gegevens.

#### *Kinderen ouder dan 6 maanden*

Rectale toediening: De totale dosis midazolam, gewoonlijk variërend van 0,3 tot 0,5 mg/kg, moet 15 tot 30 minuten vóór de inleiding van de anesthesie toegediend 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, moet deze wijze van toedienen slechts in uitzonderlijke gevallen gebruikt 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, moet de startdosis van elk middel beduidend verlaagd 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 moet langzaam stapsgewijs gegeven 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 moet de dosis significant verlaagd 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).

### *Volwassenen*

IV oplaaddosis: 0,03 tot 0,3 mg/kg moet langzaam stapsgewijs gegeven 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 moet de oplaaddosis worden verlaagd of achterwege gelaten te worden. Wanneer midazolam samen met krachtige analgetica wordt toegediend, moeten deze laatste middelen eerst worden gegeven zodat het sedatieve effect tengevolge van de midazolamtoediening, op veilige wijze al titrerend toegevoegd kan worden aan het sedatieve effect tengevolge van de analgeticumtoediening.

IV onderhoudsdosering: De doses kunnen variëren van 0,03 tot 0,2 mg/kg/u. Bij patiënten met hypovolemie, vasoconstrictie of hypothermie moet de onderhoudsdosering worden verlaagd. Het sedatieniveau moet regelmatig beoordeeld 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 moet als een continue intraveneus infuus toegediend worden beginnend 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 moet telkens zorgvuldig en frequent opnieuw beoordeeld 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 moet een oplaaddosis van 0,05 tot 0,2 mg/kg langzaam intraveneus worden toegediend over ten minste 2 tot 3 minuten om het gewenste klinische effect te bewerkstelligen. Midazolam mag niet snel intraveneus worden toegediend. De oplaaddosis wordt gevolgd door een continu intraveneus infuus met 0,06 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 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 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*

##### Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie kunnen de sedatieve effecten van midazolam versterkt zijn en langer aanhouden, mogelijk met klinisch relevante onderdrukking van het cardiorespiratoire systeem. Daarom moet de dosis midazolam voorzichtig worden ingesteld bij deze patiëntenpopulatie en worden getitreerd tot het gewenste klinisch effect is bereikt.

##### Verminderde leverfunctie

Bij een verminderde leverfunctie is de klaring van intraveneus midazolam verminderd, met een verhoging van de terminale halfwaardetijd tot gevolg. Daardoor kan het klinische effect sterker en langduriger zijn. De benodigde dosering midazolam kan worden verlaagd en er moet voor geschikte monitoring van de vitale symptomen gezorgd worden (zie rubriek 4.4).

##### Pediatrie patiënten

Zie hierboven en rubriek 4.4.

### 4.3 Contra-indicaties

Midazolam mag niet worden gebruikt bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

### 4.4 Speciale 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 4.8).

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

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

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 interindividuele gevoeligheid kan variëren en overdoseringssymptomen kunnen optreden.

Speciale voorzorgen moeten worden genomen wanneer midazolam wordt toegediend aan patiënten met een hoog risico:

- volwassenen ouder dan 60 jaar
- chronisch zieke of verzwakte patiënten bijv.
  - patiënten met een chronische ademhalingsinsufficiëntie
  - patiënten met chronisch nierfalen, verminderde leverfunctie (benzodiazepinen kunnen encefalopathie veroorzaken of verergeren bij patiënten met een ernstig 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 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, tevens is het groter bij patiënten met een medisch verleden 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, stemmingsveranderingen, 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 van 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.

#### *Paradoxe reacties*

Paradoxe 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, paroxysmale opwindning en geweldpleging zijn gemeld bij het gebruik van 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 ouderen. 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 het kan nodig zijn de dosering van midazolam aan te passen (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.

#### *Preterm geboren kinderen en neonaten*

Vanwege een toegenomen risico op apnoe, is buitengewone voorzichtigheid vereist bij het sederen van preterm geboren niet-geïntubeerde patiënten. Zorgvuldige controle van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist. Snelle injectie moet vermeden 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 moet worden vermeden. Dit gelijktijdige gebruik kan de klinische effecten van midazolam verhogen, waaronder mogelijk ernstige sedatie dat kan leiden tot coma of de dood of klinisch relevante ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.5).

*Medisch verleden van alcohol- of drugsmisbruik:*

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

*Ontslag criteria*

Na behandeling met midazolam, moeten patiënten alleen ontslagen worden uit het ziekenhuis of 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 product bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

*Farmacokinetische interacties*

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

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

Farmacokinetische interacties met CYP3A4 inhibitoren of inductoren zijn meer uitgesproken bij orale toediening in vergelijking met intraveneus toegediende midazolam, met name omdat CYP3A4 ook voorkomt in het bovenste deel van het maag-darmstelsel.

Dit komt omdat voor de orale route zowel systemische klaring als beschikbaarheid wordt veranderd terwijl bij parenterale toediening 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 dan 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, er mee 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 moet er rekening mee gehouden 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 CYP3A remmen*

##### *Azol-antimycotica*

- Ketoconazol verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam 5-voudig terwijl de terminale halfwaardetijd ongeveer 3-voudig toenam. Indien parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met de sterke CYP3A inhibitor ketoconazol, moet dit 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 moet 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 3-4-voudig, terwijl de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 3-voudig toenam.
- Fluconazol en itraconazol verhoogden beiden de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam 2-3-voudig, gepaard gaande met een toename van de terminale halfwaardetijd met respectievelijk 2,4-voud voor itraconazol en 1,5-voud voor fluconazol.
- Posaconazol verhoogde de plasma concentraties van intraveneus midazolam met ongeveer 2-voud.

Het moet in acht genomen worden dat indien midazolam oraal toegediend wordt, de blootstelling drastisch hoger zal zijn dan in de bovenstaande gevallen, 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
- Claritromycine verhoogde de plasmaconcentraties van midazolam tot 2,5-voudig, gepaard gaande met een 1,5-2-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd.

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- Telithromycine verhoogde de plasmaconcentraties van orale midazolam 6-voudig.
- Roxithromycine: hoewel er geen informatie beschikbaar is over roxitromycine 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 kunnen zijn.

##### *Intraveneuze anesthetica*

- De dispositie van intraveneus midazolam werd ook gewijzigd door intraveneus propofol (AUC en halfwaardetijd 1,6-voudig verhoogd).

##### *Proteaseremmers*

- Saquinavir en andere HIV proteaseremmers: 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, moet de behandeling plaats vinden in een omgeving als beschreven in de bovenstaande rubriek voor azol-antimycotica, ketoconazol.

- 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 toediening

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

*Calcium-kanaal blokkers*

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

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- Verapamil leidde tot een 3-voudige verhoging van de plasmaconcentraties van oraal midazolam. De terminale halfwaardetijd van midazolam was toegenomen met 41%.

*Diverse geneesmiddelen/kruiden*

- Atorvastatine leidde tot een 1,4-voudige toename van de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam vergeleken 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 toediening

- Nefazodon 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 CYP3A induceren*

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

Aanvullende informatie over orale midazolam toediening

- Rifampicine verlaagde de plasmaconcentraties van oraal midazolam met 96% bij gezonde vrijwilligers en de psychomotorische effecten gingen bijna geheel verloren.
- Carbamazepine / fenytoïne: herhaaldelijke doseringen van carbamazepine of fenytoïne resulteerde in een verlaging van de plasmaconcentraties van oraal midazolam tot 90% en een verkorting van de terminale halfwaardetijd van 60%.
- De zeer sterke 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 metaboliet ( $\alpha$ -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 verlaging van de terminale halfwaardetijd met ongeveer 15 - 17%. Het CYP3A4-inducerende effect kan afhankelijk van het specifieke sint-janskruid extract variëren.

#### *Aanvullende informatie over orale midazolam toediening*

- Quercetin (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%.

#### *Acute eiwitverdringing*

- Valproïnezuur: een verhoogde concentratie vrij midazolam als gevolg van verdringing van plasma-eiwitbindingsplaatsen door valproïnezuur kan niet worden uitgesloten, maar de klinische relevantie van een dergelijke interactie is niet bekend.

#### *Farmacodynamische interacties*

##### Geneesmiddel-geneesmiddel interacties

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

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

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

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn onvoldoende gegevens over midazolam beschikbaar om de veiligheid tijdens de zwangerschap te kunnen beoordelen.

Dierstudies wijzen niet op een teratogeen effect. Evenals het geval is bij andere benzodiazepinen, is echter wel foetotoxiciteit waargenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap. Er is gesuggereerd dat het gebruik van benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap geassocieerd is met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

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

Bovendien kunnen kinderen van moeders die aan het eind van hun zwangerschap chronisch benzodiazepinen hebben gebruikt, lichamelijk afhankelijk zijn en bestaat er enig risico dat zij in de postnatale periode onthoudingsverschijnselen gaan vertonen.

Dientengevolge 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 neonaat.

Midazolam gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Zogende vrouwen moet aangeraden 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 patiënt gewaarschuwd worden om geen voertuig te besturen of geen machine te bedienen voordat midazolam geheel is uitgewerkt. De behandelend arts moet beslissen wanneer deze activiteiten kunnen worden hervat. Het wordt aanbevolen dat de patiënt na ontslag in gezelschap naar huis gaat.

Bij slaapttekort of alcoholgebruik kan de kans op verminderde alertheid hoger zijn.

#### 4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld (frequentie onbekend, kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens) bij het parenteraal gebruik van midazolam:

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )
- soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )
- zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )
- zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
- 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, desoriëntatie, veranderingen in emotionele en gemoedstoestand Verandering in libido Agitatie*, vijandigheid*, woede*, agressie*, opwinding* Lichamelijke farmacologische afhankelijkheid en onthoudingsverschijnselen Misbruik

<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
frequentie niet bekend	Onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch-clonische bewegingen en spiertremor)*, hyperactiviteit* Sedatie (aanhoudende en postoperatieve), verminderde alertheid, slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, anterograde amnesie**, de duur hiervan is direct gerelateerd aan de toegediende dosering. 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, vaatverwijding, thrombophlebitis, trombose
<i>Ademhalingsstelselaandoeningen</i>	
frequentie niet bekend	Ademhalingsdepressie, apnoe, ademstilstand, dyspnoe, spasmen van de larynx, de hik
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
frequentie niet bekend	Misselijkheid, braken, obstipatie, droge mond
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
frequentie niet bekend	Huiduitslag, urticaria, pruritis
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
frequentie niet bekend	Vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
frequentie niet bekend	Vallen, fracturen***
<i>Sociale omstandigheden</i>	
frequentie niet bekend	Geweldpleging*

\* Zulke paradoxale reacties zijn vooral bij kinderen en ouderen gemeld (zie rubriek 4.4).

\*\* Anterograde amnesie kan nog voortduren tot aan het einde van de ingreep en in een paar gevallen is aanhoudende amnesie gemeld (zie rubriek 4.4).

\*\*\* Het risico op vallen en fracturen is verhoogd bij personen die gelijktijdig sederende middelen nemen (waaronder alcoholische dranken) en bij ouderen.

\*\*\*\* in het bijzonder na parenterale toediening

Afhankelijkheid:

Gebruik van midazolam, zelfs van therapeutische doses, kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid. Na langdurige intraveneuze toediening kan stoppen met het middel, met name als dit plotseling gebeurt, vergezeld gaan van onthoudingsverschijnselen waaronder onthoudingsconvulsies (zie rubriek 4.4). Gevallen van misbruik zijn gemeld.

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **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*

Houdt 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, moet verdere absorptie voorkomen 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 moet alleen 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 moet met extreme voorzichtigheid toegepast worden in aanwezigheid van geneesmiddelen die de drempel voor toevallen verlagen (zoals tricyclische antidepressiva). Lees de voorschriftinformatie 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 heeft hypnotische en sedatieve effecten die snel optreden en van korte duur zijn. Het heeft ook anxiolytische, anticonvulsieve en spierrelaxerende eigenschappen. Midazolam vermindert de psychomotorische functies na eenmalige en/of herhaalde dosering, maar veroorzaakt zeer weinig hemodynamische veranderingen.

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 celmembranen.

Chemisch gezien is midazolam een derivaat uit de imidazobenzodiazepinengroep. Hoewel de vrije base een lipofiele stof is die slecht oplosbaar is in water, kan door het basisch stikstof op positie 2 van de imidazobenzodiazepinenring het actieve bestanddeel met zuur een wateroplosbaar zout vormen. Daardoor ontstaat een stabiel en goed verdragen oplossing voor injectie. In combinatie met de snelle metabolisering resulteert dit in een snelle werking en korte duur van de effecten. Vanwege zijn lage toxiciteit, heeft midazolam een breed therapeutisch bereik.

Na i.m. en i.v. 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 gegevens**

### *Absorptie na intramusculaire toediening*

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

### *Biotransformatie*

Midazolam wordt bijna geheel door biotransformatie uitgescheiden. Het deel van de dosis dat door de lever wordt onttrokken, is geschat op 30-60%. Midazolam wordt gehydroxyleerd door het cytochroom P450 CYP3A4- en CYP3A5-iso-enzymen en 1'-hydroxymidazolam (ook bekend als alpha-hydroxymidazolam) 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 en 2,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet is minder dan 1 uur en daarom verminderen de concentraties van de oorspronkelijke stof en de hoofdm metaboliet gelijktijdig na toediening van midazolam. De plasmaklaring van midazolam bedraagt ongeveer 300-500 ml per minuut. De metabolieten van midazolam worden voornamelijk renaal uitgescheiden: 60-80% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als geglucoconjugueerd 1'-hydroxymidazolam. Minder dan 1% van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel in de urine teruggevonden.

De eliminatiekinetiek van midazolam na intraveneuze infusie verschilt niet van die na een bolusinjectie. Herhaalde toediening van midazolam veroorzaakt geen inductie van enzymen die betrokken zijn bij de biotransformatie.



## *Farmacokinetiek bij speciale populaties*

### *Ouderen*

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*

Bij premature en voldragen zuigelingen is de eliminatiehalfwaardetijd gemiddeld 6-12 uur, waarschijnlijk ten gevolge van een nog onvoldoende ontwikkelde lever, en de klaring is verminderd (zie rubriek 4.4). Neonaten met een asfyxie-gerelateerde verminderde lever- of nierfunctie lopen risico op onverwacht hoge serumconcentraties midazolam als gevolg van een significant afgenomen en variabele klaring.

### *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 klaring minder zijn en de eliminatiehalfwaardetijd kan langer zijn (zie rubriek 4.4).

### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

De farmacokinetiek van ongebonden midazolam is niet anders bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. De farmacologisch licht actieve en voornaamste metaboliet van midazolam (1'-hydroxymidazolam glucuronide), dat wordt uitgescheiden door de nieren, accumuleert bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Deze accumulatie veroorzaakt een verlengde sedatie. Midazolam moet daarom zorgvuldig worden toegediend en getitreerd tot het gewenste effect.

### *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 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 SmPC is opgenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Zoutzuur  
Natriumhydroxide  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dormicum injectievloeistof niet verdunnen met 6% Dextran 70 in dextrose.  
Meng Dormicum injectievloeistof niet met alkalische injecties. Midazolam slaat neer in combinatie met natriumbicarbonaat.  
Dormicum injectievloeistof mag niet gemengd worden met andere oplossingen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 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 direct gebruikt te worden. Indien de oplossing 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 2-8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities is uitgevoerd (voor verdunnen, zie ook rubriek 6.6).

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

Bewaar Dormicum 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**

Ampullen: Kleurloos glas type I

#### Verpakkingsgrootten:

1 ml glazen ampullen: Doos met 1, 5, 6, 10 of 25 ampullen  
3 ml glazen ampullen: Doos met 1, 2, 5 of 6 ampullen  
10 ml glazen ampullen: Doos met 1, 5 of 6 ampullen

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Dormicum injectievloeistof is verenigbaar met de volgende infusie-oplossingen:

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

Chemisch en fysisch stabiel gedurende 24 uur bij kamertemperatuur of 3 dagen bij 5 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct gebruikt te worden. Indien de oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de 'in-use' bewaarperiode en bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker en wordt de oplossing normaal gesproken 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 Dormicum injectievloeistof niet met andere oplossingen vermengd te worden, behalve de oplossingen die hierboven genoemd worden (zie rubriek 6.2).

Dormicum ampullen zijn voor eenmalig gebruik. Bewaar ongebruikte oplossing niet.

Voor gebruik moet de oplossing visueel gecontroleerd worden. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes moeten gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Duitsland

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

Dormicum, injectievloeistof 5 mg/ml, 1 ml, 3 ml, 10 ml: RVG 10064

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juli 1984

Datum van laatste verlenging: 24 juni 2008

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8; 10 augustus 2023.