

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Midazolam Baxter 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

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

Elke ml bevat 5 mg midazolam (als midazolamhydrochloride).

Elke ampul van 1 ml bevat 5 mg midazolam (als midazolamhydrochloride).

Elke ampul van 3 ml bevat 15 mg midazolam (als midazolamhydrochloride).

Elke ampul van 10 ml bevat 50 mg midazolam (als midazolamhydrochloride).

Dit geneesmiddel bevat per ampul minder dan 1 mmol natrium (23 mg), waarmee het in wezen 'natrium-vrij' is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie/infusie

Een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, praktisch vrij van zichtbare deeltjes.

De pH van de oplossing ligt tussen 2,90 en 3,70, en de osmolaliteit bedraagt 180 tot 220 mOsmol/kg.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Midazolam is een kortwerkend, slaapinducerend geneesmiddel dat is geïndiceerd:

#### **Bij volwassenen**

- CONSCIOUS SEDATION voorafgaand aan en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie
- ANESTHESIE:
  - Premedicatie voorafgaand aan inleiding van anesthesie
  - Inleiding van anesthesie
  - Als sedatieve component bij gecombineerde anesthesie
- SEDATIE OP DE INTENSIVE CARE (IC)

#### **Bij kinderen**

- CONSCIOUS SEDATION voorafgaand aan en tijdens diagnostische of therapeutische ingrepen met of zonder lokale anesthesie
- ANESTHESIE
  - Premedicatie voorafgaand aan inleiding van anesthesie.
- SEDATIE OP DE INTENSIVE CARE (IC)

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### STANDAARDDOSERING

Midazolam is een krachtig sedatief middel waarbij titratie en langzame toediening vereist zijn. Titratie wordt ten eerste aanbevolen om op veilige wijze het gewenste sedatieniveau te bereiken op geleide van de klinische behoefte, fysieke status, leeftijd en gelijktijdig gebruikte medicatie van de patiënt. Bij volwassenen ouder dan 60 jaar, bij verzwakte of chronisch zieke patiënten en bij pediatrie patiënten moet de dosering voorzichtig worden bepaald, waarbij de risicofactoren voor deze specifieke patiënt meegenomen dienen te worden. Standaarddoseringen worden aangegeven in onderstaande tabel. Aanvullende bijzonderheden staan in de tekst onder de tabel.

<b>Indicatie</b>	<b>Volwassenen &lt;60 jaar</b>	<b>Volwassenen ≥60 jaar/verzwakte of chronisch zieke patiënten</b>	<b>Kinderen</b>
Conscious sedation	i.v. Startdosis: 2-2,5 mg Titratiedoses: 1 mg Totale dosis: 3,5-7,5 mg	i.v. Startdosis: 0,5-1 mg Titratiedoses: 0,5-1 mg Totale dosis: <3,5 mg	<b>i.v. bij patiënten van 6 maanden - 5 jaar</b> <b>Startdosis: 0,05-0,1 mg/kg</b> <b>Totale dosis: &lt;6 mg</b>  <b>i.v. bij patiënten van 6 - 12 jaar</b> <b>Startdosis: 0,025-0,05 mg/kg</b> <b>Totale dosis: &lt; 10 mg</b>  <b>rectaal &gt;6 maanden</b> <b>0,3-0,5 mg/kg</b>  <b>i.m. 1 - 15 jaar</b> <b>0,05-0,15 mg/kg</b> <b>rectaal &gt;6 maanden</b> <b>0,3-0,5 mg/kg</b>

			<b>i.m. 1-15 jaar</b> <b>0,08-0,2 mg/kg</b>
Premedicatie bij anesthesie	<b>i.v.</b> 1-2 mg herhaalde toediening <b>i.m.</b> 0,07-0,1 mg/kg	<b>i.v.</b> Startdosis: 0,5mg Langzaam optitreren naar behoefte <b>i.m.</b> 0,025-0,05 mg/kg	<b>rectaal &gt;6 maanden</b> 0,3-0,5 mg/kg  <b>i.m. 1-15 jaar</b> 0,08-0,2 mg/kg
Inleiden anesthesie	<b>i.v.</b> 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 zonder premedicatie)	<b>i.v.</b> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 zonder premedicatie)	
Sedatieve component bij gecombineerde anesthesie	<b>i.v.</b> intermitterende doses van 0,03-0,1 mg/kg of continu-infuus van 0,03-0,1 mg/kg/uur	<b>i.v.</b> lagere doses dan zoals aanbevolen bij volwassenen <60 jaar	
Sedatie op IC	<b>i.v.</b> Oplaaddosis: 0,03-0,3 mg/ kg met stapsgewijze verhoging van 1-2,5 mg Onderhoudsdosis: 0,03-0,2 mg/kg/uur		<b>i.v. bij neonaten &lt; 32 weken</b> <b>zwangerschapsduur</b> 0,03 mg/kg/uur  <b>i.v. bij neonaten &gt;32 weken</b> <b>zwangerschapsduur en kinderen tot 6 maanden</b> 0,06 mg/kg/uur  <b>i.v. bij kinderen &gt;6 maanden</b> Oplaaddosis: 0,05-0,2 mg/kg Onderhoudsdosis: 0,06-0,12 mg/kg/uur

#### DOSERING BIJ CONSCIOUS SEDATION

Ten behoeve van conscious sedation voorafgaand aan een diagnostische of chirurgische ingreep, wordt midazolam intraveneus toegediend. De dosis moet individueel worden

aangepast en moet getitreerd worden, en mag niet toegediend worden middels een snelle of enkelvoudige bolusinjectie.

Afhankelijk van de fysieke gesteldheid van de patiënt en de specifieke doseringswijze (bijv. de snelheid van toediening en toegediende hoeveelheid) kan het begin van de sedatie per individu verschillen. Indien nodig kunnen, op geleide van de individuele behoefte van patiënt, aanvullende doses gegeven worden. Het middel begint ongeveer 2 minuten na de injectie te werken. Het maximale effect wordt binnen 5 tot 10 minuten bereikt.

## **Volwassenen**

Intraveneus injecteren van midazolam moet langzaam geschieden met een snelheid van ongeveer 1 mg per 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. Het blijkt dat de gemiddelde totale dosis varieert van 3,5 tot 7,5 mg. Een totale dosis van meer dan 5 mg is gewoonlijk niet nodig.
- Bij volwassenen ouder dan 60 jaar en bij verzwakte of chronisch zieke patiënten, moet de startdosis verlaagd worden tot 0,5-1,0 mg en 5-10 minuten voor de ingreep worden toegediend. Indien nodig kunnen vervolgdoses van 0,5 tot 1 mg worden gegeven. Aangezien het piekeffect bij deze patiënten wellicht minder snel bereikt wordt, dient aanvullende midazolam zeer langzaam en voorzichtig getitreerd te worden. Een totale dosis van meer dan 3,5 mg is gewoonlijk niet nodig.

## **Pediatische patiënten**

**Intraveneuze toediening:** midazolam moet langzaam getitreerd worden tot het gewenste klinisch effect is bereikt. De startdosis dient toegediend te worden over een periode van 2 tot 3 minuten. Daarna moet 2 tot 5 minuten worden gewacht om het sedatieve effect ten volle te kunnen beoordelen, waarna begonnen kan worden met de ingreep of een dosis kan worden herhaald. Indien aanvullende sedatie nodig is, ga dan door met titreren middels kleine stapsgewijze verhogingen tot het juiste sedatieniveau is bereikt. De vereiste dosis (mg/kg) voor zuigelingen en kinderen jonger dan 5 jaar kan aanzienlijk hoger zijn dan voor oudere kinderen en adolescenten.

- Pediatische patiënten jonger dan 6 maanden: pediatische patiënten jonger dan 6 maanden zijn bijzonder kwetsbaar voor luchtwegobstructie en hypoventilatie. Om deze reden is het gebruik voor conscious sedation bij kinderen jonger dan 6 maanden niet aanbevolen.
- Pediatische patiënten van 6 maanden tot en met 5 jaar: startdosis 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 niet meer zijn dan 6 mg. De hogere doseringen kunnen gepaard gaan met verlengde sedatie en het risico van hypoventilatie.
- Pediatische 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 doseringen kunnen gepaard gaan met verlengde sedatie en het risico van hypoventilatie.

Pediatrische patiënten van 12 tot 16 jaar: dosering als bij volwassenen.

Rectale toediening:

Indien nodig kan dit middel rectaal toegediend worden.

De totale dosis midazolam bedraagt gewoonlijk 0,3 tot 0,5 mg/kg. Rectale toediening van de ampuloplossing geschiedt middels een plastic applicator die wordt bevestigd op het uiteinde van de spuit. 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 dient vermeden te worden.

Gezien de beperkte data die beschikbaar zijn over gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden, wordt gebruik bij deze populatie niet aanbevolen.

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

Bij kinderen met een lichaamsgewicht <15 kg 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, 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 moet midazolam als volgt worden toegediend: intraveneus of intramusculair (diep in een grote spiermassa, 20 tot 60 minuten vóór inleiding van de anesthesie). Bij kinderen heeft rectale toediening de voorkeur (zie hieronder).

Na toediening van premedicatie is nauwkeurige en voortdurende monitoring van de patiënten verplicht omdat interindividuele gevoeligheid varieert en symptomen van overdosering kunnen optreden.

#### **Volwassenen**

Bij volwassenen met een ASA-score I & II en een leeftijd jonger dan 60 jaar is de aanbevolen dosis ten behoeve van preoperatieve sedatie en om herinneringen aan preoperatieve gebeurtenissen te verminderen 1-2 mg intraveneus, zo nodig met herhaalde toediening, of 0,07 tot 0,1 mg/kg intramusculair. Bij toediening van midazolam aan volwassenen ouder dan 60 jaar of verzwakte of chronisch zieke patiënten, dient de dosis te worden verlaagd en individueel te worden aangepast.

De aanbevolen intraveneuze startdosis is 0,5 mg en moet naar behoefte langzaam opgetitreerd worden. Een dosis van 0,025 tot 0,05 mg/kg, intramusculair toegediend, wordt aanbevolen. In geval van gelijktijdige toediening van narcotica moet de dosis midazolam verlaagd worden.

De gebruikelijke dosis bedraagt 2 tot 3 mg.

### **Pediatrische patiënten**

#### Neonaten en kinderen tot een leeftijd van 6 maanden:

Vanwege het gebrek aan beschikbare gegevens is gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden niet aanbevolen.

#### Kinderen ouder dan 6 maanden:

Rectale toediening:

Indien nodig kan dit middel rectaal toegediend worden.

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

Intramusculaire toediening: i.m.-injecties zijn pijnlijk en moeten daarom slechts in uitzonderlijke gevallen gebruikt worden. Rectale toediening verdient de voorkeur. Het is echter aangetoond dat intramusculair toegediende doses variërend van 0,08 tot 0,2 mg/kg midazolam, effectief en veilig zijn. In relatie tot het lichaamsgewicht zijn bij kinderen tussen 1 en 15 jaar verhoudingsgewijs hogere doses nodig dan bij volwassenen.

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

## **INLEIDING VAN ANESTHESIE**

### **Volwassenen**

Bij gebruik van midazolam voor het inleiden van de anesthesie voorafgaand aan toediening van andere anesthetica, is de individuele respons wisselend. De dosis moet op geleide van de leeftijd en klinische status van patiënt worden getitreerd tot het gewenste effect is bereikt. Als midazolam wordt gebruikt voor het inleiden van de anesthesie voorafgaand aan of in combinatie met andere intraveneuze of inhalatiemiddelen, dient van elk middel een beduidend lagere startdosis gebruikt te worden; in sommige gevallen kan dit per individueel middel zelfs 25% zijn van de gebruikelijke startdosis. Het gewenste anesthesieniveau wordt bereikt via stapsgewijze titratie. De oplaaddosis midazolam per i.v. moet langzaam en stapsgewijs toegediend worden; elke stap van maximaal 5 mg dient geïnjecteerd te worden over een periode van 20 tot 30 seconden en met tussenpozen van 2 minuten.

- *Bij volwassenen jonger dan 60 jaar met premedicatie* zal een i.v.-dosis van 0,15 tot 0,2 mg/kg gewoonlijk voldoende zijn.
- *Bij volwassenen jonger dan 60 jaar zonder premedicatie* kan de dosis hoger zijn (0,3 tot 0,35 mg/kg intraveneus). Om inleiding bij betreffende patiënt te voltooien, kunnen zo nodig stapsgewijze verhogingen van ongeveer 25% van de startdosis gebruikt

worden. Ook kan inleiding voltooid worden middels inhalatie-anesthetica. Bij resistente gevallen kan een totale dosis tot 0,6 mg/kg gebruikt worden voor de inleiding, maar dergelijke hogere doses kunnen het bijkomen uit narcose vertragen.

- *Bij volwassenen ouder dan 60 jaar en verzwakte of chronisch zieke patiënten met premedicatie* dient de dosis beduidend lager te zijn, bijv. tot 0,05-0,15 mg/kg, intraveneus toegediend over een periode 20-30 seconden en met tussenpozen van 2 minuten ter beoordeling van het effect.

*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 anderszins verzwakte conditie is voor inleiding gewoonlijk minder midazolam nodig; een startdosis van 0,15 tot 0,25 mg/kg is gewoonlijk voldoende.

**SEDATIEVE COMPONENT BIJ GECOMBINEERDE ANESTHESIE**

### **Volwassenen**

Midazolam kan worden gebruikt als sedatieve component bij gecombineerde anesthesie, ofwel via i.v.-toediening van intermitterend kleine vervolg doses (met een dosisbereik van 0,03 tot 0,1 mg/kg), ofwel door toediening van midazolam via continu-infuus (met een dosisbereik van 0,03 en 0,1 mg/kg/uur), doorgaans in combinatie met analgetica. Doses en dosisintervallen variëren naar gelang de individuele reactie van de patiënt.

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

### SEDATIE OP DE INTENSIVE CARE

Het gewenste sedatieniveau wordt bereikt door stapsgewijze titratie van midazolam, gevolgd ofwel door een continu-infuus ofwel door intermitterende bolusinjecties, afhankelijk van de klinische behoefte, fysieke conditie, leeftijd en gelijktijdig gebruikte medicatie van de patiënt (zie rubriek 4.5).

### **Volwassenen**

Intraveneuze oplaaddosis: 0,03 tot 0,3 mg/kg moet langzaam en stapsgewijs worden toegediend. Elke stap van 1 tot 2,5 mg moet geïnjecteerd worden over een periode 20 tot 30 seconden met tussenpozen van 2 minuten. Bij patiënten met hypovolemie, vasoconstrictie of hypothermie moet de oplaaddosis verlaagd of achterwege gelaten te worden.

Bij toediening van midazolam samen met krachtige analgetica, moeten deze laatste middelen eerst worden gegeven; zo kan het sedatieve effect van midazolamtoediening op veilige wijze al titrerend toegevoegd worden aan het sedatieve effect van het toegediende analgeticum.

Intraveneuze onderhoudsdosis: de doses kunnen variëren van 0,03 tot 0,2 mg/kg/uur. 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, waardoor een dosisverhoging nodig kan

zijn.

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

Midazolam moet toegediend worden als continu-infuus, in eerste instantie in een dosis van 0,03 mg/kg/uur (0,5 µg/kg/min) voor neonaten met een zwangerschapsduur <32 weken, of 0,06 mg/kg/uur (1 µg/kg/min) voor neonaten met een zwangerschapsduur >32 weken en kinderen tot 6 maanden.

Bij te vroeg geboren kinderen, neonaten en kinderen tot 6 maanden wordt het gebruik van intraveneuze oplaaddoses niet aanbevolen; om therapeutische plasmaspiegels te bereiken is het beter om het infuus gedurende de eerste paar uur sneller te laten lopen. De infusiesnelheid moet zorgvuldig en frequent opnieuw beoordeeld worden, met name na de eerste 24 uur. Zo kan de laagst mogelijke effectieve dosis gebruikt worden en is de kans op geneesmiddelenaccumulatie kleiner.

Zorgvuldige controle van de ademprequentie en zuurstofverzadiging is vereist.

### **Kinderen ouder dan 6 maanden:**

Om het gewenste klinische effect te bereiken bij geïntubeerde en beademde pediatrische patiënten, dient een oplaaddosis van 0,05 tot 0,2 mg/kg langzaam intraveneus toegediend te worden over een periode van ten minste 2 tot 3 minuten. Snelle intraveneuze toediening van midazolam is niet toegestaan. De oplaaddosis wordt gevolgd door een continu-infuus van 0,06 tot 0,12 mg/kg/uur (1 tot 2 µg/kg/min). Om het gewenste effect te verhogen of handhaven, kan de infusiesnelheid zo nodig verhoogd of verlaagd worden (over het algemeen met 25% van de snelheid van de initiële of vervolginfusie) of kunnen aanvullende intraveneuze doses midazolam worden toegediend.

In geval van infusie met midazolam bij hemodynamisch gecompromitteerde patiënten, dient de gebruikelijke oplaaddosis in kleine stapjes getitreerd te worden, en de patiënt moet gecontroleerd worden op hemodynamische instabiliteit, zoals hypotensie. Verder zijn deze patiënten gevoelig voor de onderdrukkende werking van midazolam op de ademhaling; zorgvuldige controle van de ademprequentie en zuurstofverzadiging is vereist.

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

### **Gebruik bij speciale populaties**

#### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring <10 ml/min) is de farmacokinetiek van niet-gebonden midazolam na een enkelvoudige i.v.-dosis vergelijkbaar met die van gezonde vrijwilligers. Na langdurige infusie bij patiënten op de intensive care (IC) was de gemiddelde duur van het sedatieve effect in de populatie met nierfalen (aangetoond na langdurige infusie bij patiënten op de intensive care (IC)) echter aanzienlijk hoger, waarschijnlijk als gevolg van de accumulatie van geglycuronideerd  $\alpha$ -hydroxymidazolam.

Er zijn geen specifieke gegevens over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) die midazolam kregen voor inleiding van anesthesie.

### Leverinsufficiëntie

Bij een verminderde leverfunctie is de klaring van intraveneus midazolam verminderd, wat leidt tot een hogere terminale halfwaardetijd. Daardoor kan het klinische effect sterker en langduriger zijn. De vereiste dosis midazolam kan verlaagd worden, en er moet gezorgd worden voor accurate monitoring van de vitale functies (zie rubriek 4.4).

### Pediatrische patiënten

Zie hierboven en rubriek 4.4.

## **4.3 Contra-indicaties**

Bij overgevoeligheid voor benzodiazepinen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebruik van dit middel t.b.v. conscious sedation bij patiënten met ernstige respiratoire insufficiëntie of acute ademhalingsdepressie.

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

Midazolam mag uitsluitend toegediend worden door ervaren artsen in een omgeving die volledig is uitgerust voor het monitoren en ondersteunen van respiratoire en cardiovasculaire functies, en door personen die speciaal opgeleid zijn in het herkennen en onder controle houden van verwachte bijwerkingen, waaronder respiratoire en cardiale reanimatie.

Ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen zijn gemeld. Deze bestonden onder meer uit ademhalingsdepressie, apneu, ademstilstand en/of hartstilstand. De kans op dergelijke levensbedreigende incidenten is groter als de injectie te snel wordt toegediend of bij het geven van een hoge dosering (zie rubriek 4.8).

Extra voorzichtigheid is geboden bij gebruik t.b.v. conscious sedatie bij patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie.

Met name pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden zijn kwetsbaar voor luchtwegobstructie en hypoventilatie. Het is daarom van wezenlijk belang om in kleine stapjes te titreren tot het klinisch effect is bereikt, en de ademprequentie en zuurstofverzadiging zorgvuldig te monitoren.

Na toediening van midazolam als premedicatie is adequate observatie van de patiënt verplicht, omdat de interindividuele gevoeligheid kan variëren en er kunnen symptomen van overdosering optreden.

Speciale voorzorgen moeten worden genomen bij toediening van midazolam aan patiënten met een hoog risico:

- volwassenen ouder dan 60 jaar
- chronisch zieken of verzwakte patiënten, bijvoorbeeld de hieronder genoemde patiënten:

- patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie
- patiënten met chronisch nierfalen, een verminderde leverfunctie (benzodiazepinen kunnen bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie encefalopathie veroorzaken of verergeren), of een verminderde hartfunctie
- pediatrie patiënten, met name in geval van cardiovasculaire instabiliteit

Bij deze patiënten met een hoog risico is een lagere dosering vereist (zie rubriek 4.2), en zij moeten continu gecontroleerd worden op vroege tekenen van veranderingen in de vitale functies.

Bijzondere zorgvuldigheid is vereist als midazolam wordt toegediend aan patiënten met myasthenia gravis, zoals geldt voor elk middel met een CZS-onderdrukkende en/of spierverslappende werking.

### Tolerantie

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

### Afhankelijkheid

Bij gebruik van midazolam voor langdurige sedatie op de IC, dient men het risico op fysieke afhankelijkheid aan midazolam in gedachten te houden. Het gevaar op afhankelijkheid stijgt naarmate de doses en duur van behandeling toenemen, en het risico is tevens groter bij patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik in het verleden (zie rubriek 4.8).

### Ontwenningverschijnselen

Tijdens langdurige behandeling met midazolam op de IC kan zich een fysieke afhankelijkheid ontwikkelen. Plotseling staken van de behandeling zal zodoende gepaard gaan met ontwenningverschijnselen, waarbij zich de volgende symptomen kunnen voordoen: hoofdpijn, spierpijn, angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid, 'rebound insomnia' (slecht slapen door abrupt staken van slaapmiddelen), stemmingsveranderingen, hallucinaties en convulsies. Omdat het risico van ontwenningverschijnselen groter is na plotseling staken van de behandeling, is geleidelijke dosisvermindering aanbevolen.

### Amnesie

Bij therapeutische doseringen kan anterograde amnesie voorkomen (vaak is dit een zeer gewenst effect, bijv. in situaties voorafgaand aan en tijdens een chirurgische of diagnostische ingreep). De duur ervan is direct gerelateerd aan de toegediende dosis. Langdurige amnesie kan problemen geven bij poliklinische patiënten die na een ingreep worden ontslagen. Na parenterale toediening van midazolam mogen patiënten het ziekenhuis of de behandelruimte uitsluitend onder begeleiding verlaten.

### Paradoxe reacties

Paradoxe reacties zoals agitatie, onwillekeurige bewegingen (waaronder tonisch-clonische convulsies en spiertremor), hyperactiviteit, vijandigheid, woede-aanvallen, agressie, paroxysmale opwinding en geweldpleging zijn gemeld bij het gebruik van midazolam. Deze

reacties kunnen optreden bij hoge doses en/of als de injectie snel wordt gegeven, en ze werden het vaakst gemeld bij kinderen en ouderen. Als een dergelijke reactie voorkomt, moet staken van het geneesmiddel overwogen worden.

#### Veranderde uitscheiding van midazolam

De uitscheiding van midazolam kan veranderen bij patiënten die CYP3A4-remmende of -inducerende middelen gebruiken, en eventueel is een dienovereenkomstige dosisaanpassing van midazolam nodig (zie rubriek 4.5). De uitscheiding van midazolam kan ook vertraagd zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie, een laag hartminuutvolume en bij neonaten (zie rubriek 5.2).

#### *Slaapapneu*

Ampullen midazolam dienen met uitermate voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met slaapapneu en deze patiënten moeten regelmatig gemonitord worden.

#### *Prematuur geboren kinderen en neonaten:*

Vanwege een verhoogd risico op apneu, is de grootste voorzichtigheid geboden bij het sederen van prematuur geboren, niet-geïntubeerde patiënten. Zorgvuldige monitoring van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging is vereist.

*Bij de neonatale populatie dient snelle injectie vermeden te worden.*

Bij neonaten functioneren organen minder goed en/of zijn deze nog onvoldoende ontwikkeld. Daarnaast zijn neonaten gevoelig voor de diepgaande en/of verlengde respiratoire effecten van midazolam.

Hemodynamische bijwerkingen zijn gemeld bij pediatrie patiënten met cardiovasculaire instabiliteit; bij deze populatie moet snelle intraveneuze toediening vermeden worden.

#### *Pediatrie patiënten jonger dan 6 maanden:*

Bij deze populatie is midazolam uitsluitend geïndiceerd voor de sedatie van IC-patiënten. Met name pediatrie patiënten jonger dan 6 maanden zijn kwetsbaar voor luchtwegobstructie en hypoventilatie. Titratie met kleine hoeveelheden tot het bereiken van een klinisch effect en zorgvuldige monitoring van de ademfrequentie en zuurstofverzadiging zijn daarom essentieel (zie ook bovenstaande rubriek "Prematuur geboren kinderen en neonaten").

#### *Gelijktijdig gebruik van alcohol/CZS-onderdrukkers:*

Gelijktijdig gebruik van midazolam met alcohol en/of onderdrukkers van het CZS moet worden vermeden. Gelijktijdig gebruik kan het klinische effect van midazolam verhogen, wat kan leiden tot ernstige sedatie of klinisch relevante respiratoire depressie (zie rubriek 4.5).

#### *Risico van het gelijktijdig gebruik van opiaten:*

Gelijktijdig gebruik van Midazolam Baxter 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie en opiaten kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, zoals

Midazolam Baxter 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie met opiaten, beperkt worden tot patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als wordt besloten tot gelijktijdig voorschrijven van Midazolam Baxter 1 mg/ml oplossing voor injectie/infusie en opiaten, dient de laagste werkzame dosis en de kortst mogelijk behandelduur te worden gebruikt (zie tevens de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

Patiënten dienen nauwlettend gemonitord te worden op symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners (indien van toepassing) op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

#### *Alcohol- of drugsmisbruik in het verleden:*

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

#### *Ontslagcriteria*

Na behandeling met midazolam mogen patiënten alleen op aanbeveling van de behandelend arts en onder begeleiding ontslagen worden uit het ziekenhuis of de behandelruimte. Aanbevolen wordt dat de patiënt na ontslag met begeleiding teruggaat naar huis.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, waarmee het in wezen 'natrium-vrij' is.

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

### **Farmacokinetische interacties**

Midazolam wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Remmers en inductoren van CYP3A4 kunnen plasmaconcentraties respectievelijk verhogen en verlagen. Het effect hiervan op de werking van midazolam, maakt dosisaanpassing noodzakelijk.

Vergeleken met intraveneus toegediend midazolam, zijn de farmacokinetische interacties met CYP3A4-remmers of inductoren meer uitgesproken bij orale toediening, met name omdat CYP3A4 ook voorkomt in het bovenste gedeelte van het maag-darmstelsel. De reden hiervan is dat bij orale inname zowel de systemische klaring als biologische beschikbaarheid worden beïnvloed. Bij parenterale toediening treedt alleen verandering op in de systemische klaring.

Na een enkelvoudige dosis intraveneus midazolam zullen de gevolgen voor het maximale klinische effect door CYP3A4-remming klein zijn, terwijl de duur van het effect verlengd kan zijn. Echter, na langdurig gebruik van midazolam zullen, onder invloed van CYP3A4-remming, zowel de mate als de duur van het effect toenemen.

Er zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar over de invloed van CYP3A4-modulatie op de farmacokinetiek van midazolam na rectale en intramusculaire toediening. Verwacht wordt dat deze interacties bij rectaal gebruik minder uitgesproken zullen zijn dan bij orale inname, omdat het maag-darmstelsel niet gepasseerd wordt. Na intramusculaire toediening zal het effect van CYP3A4-modulatie niet substantieel verschillen van dat zoals waargenomen bij intraveneus midazolam.

Het verdient daarom aanbeveling om gedurende het gebruik van midazolam de klinische effecten en vitale functies nauwkeurig te monitoren, en er rekening mee te houden dat klinische effecten sterker kunnen zijn en langer kunnen aanhouden na gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer, zelfs bij eenmalige toediening. Met name toediening van hoge doses van of langdurige infusie met midazolam bij patiënten die sterke CYP3A4-remmers krijgen (bijv. op de IC), kunnen resulteren in een lang aanhoudend hypnotisch effect, een vertraagd bijkomen uit narcose en ademhalingsdepressie, wat dosisaanpassingen nodig maakt.

Wat betreft inductie dient men ermee rekening te houden dat het enige dagen duurt voordat het maximale inducerende effect is bereikt, en ook verdwijnen ervan duurt enige dagen. In tegenstelling tot enkele dagen behandeling met een inductor, wordt van kortdurende behandeling verwacht dat het een minder duidelijke geneesmiddelinteractie geeft met midazolam. Bij sterke inductoren kan een belanghebbende inductie zelfs na kortdurende behandeling echter niet uitgesloten worden.

Van midazolam is niet bekend dat het de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen verandert.

### **Geneesmiddelen die CYP3A remmen**

#### **Azol-antimycotica**

- Ketoconazol gaf een 5-voudige verhoging van de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam, terwijl de terminale halfwaardetijd ongeveer verdrievoudigde. Gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met de sterke CYP3A-remmer ketoconazol dient te gebeuren op de intensive care (IC) of in een gelijksoortige omgeving waar, in geval van ademhalingsdepressie en/of aanhoudende sedatie, nauwkeurige klinische monitoring en geschikte medische controle verzekerd zijn. Gespreide dosering en dosisaanpassing dienen overwogen te worden, met name bij toediening van meer dan een enkelvoudige intraveneuze dosis midazolam. Deze zelfde aanbeveling kan van toepassing zijn voor andere azol-mycotica (zie verderop); ook daar is een verhoogd sedatief effect gemeld van intraveneus midazolam, hoewel in mindere mate.
- Voriconazol gaf een drievoudige verhoging van de blootstelling aan intraveneus midazolam, terwijl de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer verdrievoudigde.
- Zowel fluconazol als itraconazol leidden tot een twee- tot drievoudige verhoging van de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam, gepaard gaande met een voor itraconazol 2,4-voudige en voor fluconazol 1,5-voudige toename van de terminale halfwaardetijd.
- Posaconazol gaf een ongeveer tweevoudige verhoging van plasmaconcentraties van intraveneus midazolam.
- Men dient in acht te nemen dat de blootstelling aan midazolam bij orale toediening drastisch hoger zal zijn dan in de bovenstaande gevallen, met name voor ketoconazol, itraconazol en voriconazol.

**Midazolam ampullen zijn niet geïndiceerd voor orale toediening.**

#### *Macrolide antibiotica*

- Erythromycine gaf een 1,6 tot 2-voudige verhoging van de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam, gepaard gaande met een 1,5–1,8-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd van midazolam.
- Claritromycine gaf een 2,5-voudige verhoging van de plasmaconcentraties van midazolam, gepaard gaande met een 1,5 tot 2-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd.

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

- Roxithromycine: er is geen informatie beschikbaar over de combinatie roxithromycine met intraveneus midazolam. Het milde effect - een toename van 30% - op de terminale halfwaardetijd van oraal toegediende tabletten midazolam suggereert dat het effect van roxithromycine op intraveneus midazolam klein zal zijn.

#### *Hiv-proteaseremmers*

- Saquinavir en andere hiv-proteaseremmers: gelijktijdige toediening van proteaseremmers kan resulteren in een hoge toename van de concentratie midazolam. Na gelijktijdige toediening met de ritonavir-booster lopinavir, was de plasmaconcentratie van intraveneus midazolam 5,4 keer hoger, wat gepaard ging met een gelijkwaardige toename van de terminale halfwaardetijd. Gelijktijdige toediening van parenteraal midazolam met hiv-proteaseremmers mag uitsluitend plaatsvinden in een omgeving als beschreven in bovenstaande rubriek voor azol-antimycotica, ketoconazol.

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

Op basis van de gegevens voor andere CYP3A4-remmers, wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van midazolam beduidend hoger zullen zijn bij orale toediening van midazolam. Daarom dienen proteaseremmers niet gelijktijdig toegediend te worden met oraal midazolam.

#### *Calciumkanaalblokkers*

- Diltiazem: een enkelvoudige dosis diltiazem toegediend aan patiënten die een coronaire bypassoperatie ondergingen, liet een verhoging van de plasmaconcentratie van intraveneus midazolam zien van ongeveer 25%, en de terminale halfwaardetijd was 43% langer. Dit was minder dan de viervoudige verhoging die optrad na orale toediening van midazolam.

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

- Verapamil leidde tot een drievoudige verhoging van de plasmaconcentratie van oraal midazolam. De terminale halfwaardetijd van midazolam was 41% langer.

#### *Diverse geneesmiddelen/kruiden*

- Vergeleken met de controlegroep leidde atorvastatine tot een 1,4-voudige toename van de plasmaconcentratie van intraveneus midazolam.
- Intraveneus fentanyl heeft een zwak remmend effect op de eliminatie van midazolam: in aanwezigheid van fentanyl waren de AUC en halfwaardetijd van intraveneus midazolam respectievelijk 1,5-voudig verhoogd en verlengd.

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

- Nefazodon gaf een 4,6-voudige verhoging van de plasmaconcentratie van oraal midazolam, met een 1,6-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd.
- Aprepitant 80 mg/dag gaf een 3,3-voudige, dosis-afhankelijke verhoging van de plasmaconcentratie van oraal midazolam, gepaard gaande 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 eenmaal daags rifampicine 600 mg. De terminale halfwaardetijd was ongeveer 50-60% lager.
- Ticagrelor is een zwakke CYP3A-inductor, en heeft slechts een gering effect op blootstelling na intraveneus toegediend midazolam (-12%) en 4-hydroxy-midazolam (-23%).

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

- Bij gezonde vrijwilligers verlaagde rifampicine de plasmaconcentratie van oraal midazolam met 96%, en psychomotorische effecten gingen bijna geheel verloren.
- Carbamazepine/fenytoïne: herhaalde doses van carbamazepine of fenytoïne gaven een verlaging van de plasmaconcentratie van oraal midazolam tot 90% en de terminale halfwaardetijd was 60% korter.
- De zeer sterke inductie van CYP3A4 die werd gezien na toediening van mitotaan of enzalutamide, leidde bij kankerpatiënten tot een aanzienlijke en langdurige verlaging van de midazolamspiegels. De AUC van oraal midazolam was verminderd tot respectievelijk 5% en 14% van de normaalwaarden.
- Clobazam en efavirenz zijn zwakke inductoren van midazolam biotransformatie, en verlagen de AUC van de moederstof met circa 30%. Dit resulteert in een 4 tot 5-voudige verhoging in de verhouding actieve metaboliet ( $\alpha$ -hydroxymidazolam) ten opzichte van de uitgangsverbinding, maar de klinische relevantie hiervan is onbekend.
- Vemurafenib heeft invloed op CYP-iso-enzymen en remt CYP3A4 in lichte mate: herhaalde toediening leidde tot een verminderde blootstelling aan oraal midazolam van gemiddeld 32% (tot 80% bij enkele personen).

#### *Kruiden en voedsel*

- Sint-janskruid verlaagde de plasmaconcentratie van midazolam met ongeveer 30-40%, gepaard gaande met een verlaging van de terminale halfwaardetijd met ongeveer 15-17%. Het CYP3A4-inducerende effect kan variëren afhankelijk van het specifieke extract sint-janskruid.

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

- Quercetin (zit ook in gingko biloba) en Panax Ginseng hebben beide een zwak enzym-inducerend effect en verminderden de blootstelling aan oraal midazolam 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 geneesmiddelinteracties**

Gelijktijdig gebruik van midazolam en andere sedativa/hypnotica en CZS-onderdrukkers, waaronder alcohol, zal waarschijnlijk resulteren in aanhoudende sedatie en cardiorespiratoire depressie.

Voorbeelden hiervan zijn opiaatderivaten (indien gebruikt als analgetica, antitussiva of substitutiebehandeling), antipsychotica, andere benzodiazepinen die gebruikt worden als anxiolytica of hypnotica, barbituraten, propofol, ketamine, etomidat, sedatieve antidepressiva, niet-recente H1-antihistaminica en centraal werkende antihypertensiva. Alcohol kan het sedatieve effect van midazolam aanzienlijk versterken. Bij toediening van midazolam dient alcoholgebruik ten sterkste te worden vermeden (zie rubriek 4.4). Midazolam vermindert de minimale alveolaire concentratie (MAC) van inhalatie-anesthetica.

Opiaten:

Vanwege het bijkomende CZS-onderdrukkende effect, verhoogt gelijktijdig gebruik van opiaten met sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals midazolam, het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

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

### **Zwangerschap**

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de veiligheid van midazolam tijdens de zwangerschap te kunnen beoordelen. Dierstudies wijzen niet op een teratogeen effect. Wel werd, net als bij andere benzodiazepinen, een foetotoxisch effect waargenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap.

Voor de toediening van hoge doses midazolam in het laatste trimester van de zwangerschap, tijdens de bevalling of als inleiding van de anesthesie bij een keizersnede, zijn bijwerkingen gemeld bij de moeder of de foetus (aspiratierisico bij de moeder, 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, fysiologisch afhankelijk zijn en bestaat er in de postnatale periode een kans op het vertonen van onthoudingsverschijnselen.

Derhalve kan midazolam tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer dit strikt noodzakelijk wordt geacht, maar gebruik bij een keizersnee verdient niet de voorkeur.

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 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 alertheid en een verminderde spierfunctie kunnen een negatief effect hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Voorafgaand aan de toediening van midazolam moet de patiënt gewaarschuwd worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de patiënt volledig hersteld is van de narcose. De behandelend arts moet beslissen wanneer deze activiteiten kunnen worden hervat. De aanbeveling is dat de patiënt na ontslag onder begeleiding 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 op basis van de beschikbare gegevens niet bepaald worden) 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 ( $\geq 1/1000$  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 bepaald worden).

<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	
frequentie niet bekend	Overgevoeligheid, angio-oedeem, anafylactische shock
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>	
frequentie niet bekend	Verwardheid, euforie, hallucinaties Agitatie*, vijandigheid*, woedeaanvallen*, agressie*, opwinding* Fysiologische afhankelijkheid en ontweningsverschijnselen Misbruik
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
frequentie niet bekend	Onvrijwillige bewegingen (waaronder tonisch-clonische bewegingen en spiertremor)*, hyperactiviteit*

	Sedatie (aanhoudende en postoperatieve), verminderde alertheid, slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, anterograde amnesie**, met een duur direct gerelateerd aan de toegediende dosering.  Bij prematuren en neonaten zijn convulsies gemeld.  Ontwenningconvulsies
<b>Hartaandoeningen</b>	
frequentie niet bekend	Hartstilstand, bradycardie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
frequentie niet bekend	Hypotensie, vaatverwijding, tromboflebitis, trombose
<b>Ademhalingsstelselaandoeningen</b>	
frequentie niet bekend	Ademhalingsdepressie, apneu, ademstilstand, dyspneu, spasmen van de larynx, de hik
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
frequentie niet bekend	Misselijkheid, braken, obstipatie, droge mond
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
frequentie niet bekend	Uitslag, urticaria, pruritus
<b>Algemene aandoeningen en stoornissen toedieningsplaats</b>	
frequentie niet bekend	Vermoeidheid, erytheem en pijn bij de injectieplek
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
frequentie niet bekend	Vallen, botbreuken ***
<b>Sociale situaties</b>	
frequentie niet bekend	Geweldpleging*

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

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

\*\*\* Vallen en fracturen zijn gemeld bij personen die benzodiazepinen gebruiken. Het risico op vallen en fracturen is verhoogd bij ouderen en bij personen die gelijktijdig sedativa gebruiken (waaronder alcoholische drank).

Afhankelijkheid: gebruik van midazolam, zelfs in therapeutische doses, kan leiden tot fysiologische afhankelijkheid. Na langdurige intraveneuze toediening kan staken met het middel, met name als dit plotseling gebeurt, vergezeld gaan van ontwenningverschijnselen, waaronder onthoudingsconvulsies (zie rubriek 4.4). Gevallen van misbruik zijn gemeld.

Ernstige cardiorespiratoire bijwerkingen zijn voorgekomen. Levensbedreigende incidenten komen waarschijnlijk vaker voor bij volwassenen ouder dan 60 jaar en bij diegenen met reeds aanwezige ademhalingsinsufficiëntie of verminderde hartfunctie, met name als de injectie te snel wordt toegediend of bij gebruik van een hoge dosering (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 de 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**

Net als andere benzodiazepinen veroorzaakt midazolam vaak slaperigheid, ataxie, dysarthrie en nystagmus. Een overdosering met midazolam is zelden levensbedreigend als dit middel alleen wordt ingenomen, maar het kan leiden tot areflexie, apneu, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en in zeldzame gevallen tot coma. Indien coma optreedt houdt de coma meestal een paar uur aan, maar het kan ook langduriger en cyclisch zijn, met name bij oudere patiënten. De onderdrukkende effecten van benzodiazepinen op de ademhaling zijn ernstiger bij patiënten met een luchtwegaandoening.

Benzodiazepinen verhogen het effect van andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel, waaronder alcohol.

### **Behandeling**

Monitor de vitale functies van de patiënt en start met ondersteunende maatregelen zoals geïndiceerd volgens diens klinische toestand. Patiënten kunnen met name een symptomatische behandeling nodig hebben van cardiorespiratoire effecten of effecten op het centrale zenuwstelsel.

Bij orale toepassing dient verdere absorptie voorkomen te worden door gebruik te maken van een geschikte methode, bijv. behandeling met actieve kool binnen 1-2 uur. Bij gebruik van actieve kool bij slaperige patiënten is bescherming van de luchtwegen verplicht. In geval van gemengde opname kan maagspoeling overwogen worden, maar niet als routinemaatregel.

Overweeg in geval van ernstige CZS-onderdrukking het gebruik van de benzodiazepine-antagonist flumazenil.

Flumazenil mag alleen worden toegediend onder nauwkeurig gecontroleerde omstandigheden. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer een uur); daarom moeten patiënten die flumazenil hebben gekregen gemonitord worden als het effect is uitgewerkt. Extreme voorzichtigheid is vereist bij gebruik van flumazenil in combinatie met geneesmiddelen die de drempel voor toevallen verlagen (zoals tricyclische antidepressiva). Lees de productinformatie 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 een hypnotische en sedatieve werking die snel optreedt en van korte duur is. Tevens heeft het anxiolytische, anticonvulsieve en spierontspannende eigenschappen. Na eenmalige en/of herhaalde toediening vermindert midazolam de psychomotorische functies, maar het veroorzaakt minimale hemodynamische veranderingen.

De centrale activiteit van benzodiazepinen wordt gemedieerd door verhoging van de gamma-aminoboterzuur-neurotransmissie (GABA-neurotransmissie) op inhiberende synapsen. Benzodiazepine veroorzaakt positieve allosterische modulatie van de GABA-receptor hetgeen de affiniteit van de GABA-receptor voor de neurotransmitter verhoogd. Dit leidt tot een verhoogde activiteit van het afgegeven GABA op de chloride-ionenflux door het post-synaptische celmembraan.

Midazolam is een derivaat uit de imidazobenzodiazepinengroep. De vrije base is een lipofiele stof die slecht oplosbaar is in water.

Door het basisch stikstof op positie 2 van de imidazobenzodiazepinering kan er samen met zuur een wateroplosbaar zout gevormd worden uit het actieve bestanddeel van midazolam. Dit resulteert in een stabiel en goed verdraagbare oplossing voor injectie.

De snelle metabolisering van midazolam verklaart de snelle en kortdurende werking. Vanwege zijn lage toxiciteit heeft midazolam een breed therapeutisch bereik.

Na intramusculaire en intraveneuze toediening treedt een korte periode van anterograde amnesie op (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 geabsorbeerd. Piekconcentraties in het plasma worden binnen 30 minuten bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid na intramusculaire injectie bedraagt meer dan 90%.

#### **Absorptie na rectale toediening**

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

#### **Distributie**

Na intraveneuze injectie laat midazolam een plasma-concentratie-tijdcurve zien met één of twee separate distributiefasen. Het verdelingsvolume bij steady-state is 0,7 - 1,2 l/kg. Midazolam wordt voor 96-98% gebonden aan plasma-eiwit, merendeels aan albumine. Midazolam dringt langzaam en voor een verwaarloosbaar deel door in de cerebrospinale vloeistof. Bij de mens werd aangetoond dat midazolam de placenta langzaam passeert en in de

foetale circulatie terecht komt. Kleine hoeveelheden midazolam worden aangetroffen in de moedermelk. Midazolam is geen substraat voor geneesmiddelen transporters.

### Biotransformatie

Midazolam wordt bijna geheel uitgescheiden door biotransformatie. Het deel van de dosis dat wordt onttrokken door de lever, wordt geschat op 30-60%. Hydroxylatie van midazolam geschiedt door cytochroom P4503A4-iso-enzymen en de voornaamste metaboliet in urine en plasma is  $\alpha$ -hydroxymidazolam. De plasmaconcentratie van  $\alpha$ -hydroxymidazolam bedraagt 12% van die van de moederstof.  $\alpha$ -hydroxymidazolam is farmacologisch actief, maar de bijdrage ervan aan het effect van intraveneus midazolam is minimaal (ongeveer 10%).

### 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; daarom is er na toediening van midazolam sprake van een parallel verlopende verlaging in concentraties van moederstof en hoofdmaboliet. De plasmaklaring van midazolam bedraagt 300-500 ml per minuut. De metabolieten van midazolam worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren (60-80% van de geïnjecteerde dosis) en teruggevonden als geglycuronideerd  $\alpha$ -hydroxymidazolam. Minder dan 1% van de dosis wordt teruggevonden als onveranderd product in de urine. De eliminatiehalfwaardetijd van  $\alpha$ -hydroxymidazolam is minder dan 1 uur.

De eliminatiekinetiek van midazolam na intraveneuze infusie is gelijk aan die na een bolusinjectie. Herhaalde toediening van midazolam leidt niet tot 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 zijn.

#### Kinderen

De rectale absorptiesnelheid is bij kinderen hetzelfde als bij volwassenen, maar de biologische beschikbaarheid is lager (5-18%). Vergeleken met volwassenen is de eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze en rectale toediening bij kinderen van 3-10 jaar korter (1-1,5 uur). Het verschil komt overeen met de verhoogde metabole klaring bij kinderen.

#### Neonaten

Bij pasgeborenen is de eliminatiehalfwaardetijd gemiddeld 6-12 uur, waarschijnlijk vanwege een nog onvoldoende ontwikkelde lever. Ook de klaring is verminderd (zie rubriek 4.4). Als gevolg van een beduidend lagere en variabele klaring bestaat er bij neonaten met een asfyxiegerelateerde verminderde lever- of nierfunctie een risico op onverwacht hoge serumconcentraties voor midazolam.

#### Obesitas

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

#### Patiënten met een verminderde leverfunctie

Vergeleken met gezonde vrijwilligers kan de klaring bij patiënten met cirrose lager, en de eliminatiehalfwaardetijd 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. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie treedt stapeling op van de voornaamste farmacologische inactieve metaboliet van midazolam – het door de nieren uitgescheiden, geglucuronideerd  $\alpha$ -hydroxymidazolam. Deze stapeling veroorzaakt een verlengde sedatie. Midazolam moet zorgvuldig worden toegediend en getitreerd tot het gewenste effect is bereikt.

#### Zieke patiënten in kritieke toestand

Bij patiënten in kritieke toestand is de eliminatiehalfwaardetijd tot 6 keer langer.

#### Patiënten met hartinsufficiëntie

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Natriumhydroxide (voor pH-instelling) (E524)  
Zoutzuur (voor pH-instelling) (E507)  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Midazolam niet verdunnen met 6% w/v dextraan in glucose.

Midazolam niet mengen met alkalische oplossingen. Midazolam slaat neer in combinatie met natriumbicarbonaat.

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

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit van gebruiksklare verdunningen zijn aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur of 3 dagen bij 5°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaarperiode en condities tussen bereiding en toediening de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal gesproken zou dit niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij verdunning werd uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities (voor verdunnen zie tevens rubriek 6.6).

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

De ampullen bewaren in de oorspronkelijke buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

Elke ampul van 1 ml bevat 5 mg midazolam (als hydrochloride). Elke 1 ml-ampul van doorzichtig glas (type I) met gekleurde stip is verpakt in een doos met 5 ampullen van 1 ml, 10 ampullen van 1 ml en 25 ampullen van 1 ml. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Elke ampul van 3 ml bevat 15 mg midazolam (als hydrochloride). Elke 3 ml-ampul van doorzichtig glas (type I) met gekleurde stip is verpakt in een doos met 5 ampullen van 3 ml, 10 ampullen van 3 ml en 25 ampullen van 3 ml. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Elke ampul van 10 ml bevat 50 mg midazolam (als hydrochloride). Elke 10 ml-ampul van helder glas (type I) met gekleurde stip is verpakt in een doos met 5 ampullen van 10 ml en 10 ampullen van 10 ml. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Verenigbaar met de volgende infuusvloeistoffen:

- natriumchloride-oplossing 0,9%
- dextrose-oplossing 5%
- dextrose-oplossing 10%
- Levulose 5%

- Ringer-oplossing
- Hartmann-oplossing

Chemische en fysische stabiliteit van gebruiksklare verdunningen is aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur of 3 dagen bij 5°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaarperiodes en condities tussen bereiding en toediening de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal gesproken zou dit niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C moeten zijn, tenzij verdunning werd uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Om eventuele onverenigbaarheid met andere oplossingen te voorkomen, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.2.

Voorafgaand aan gebruik dient de oplossing visueel gecontroleerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen gebruikt worden.

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

Baxter B.V.  
Kobaltweg 49,  
3542CE Utrecht,  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** RVG 122200

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2019

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