

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Miprosed 5 mg/ml drank

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is midazolam.
Elke ml drank bevat 5 mg midazolam.

Elke ml drank bevat 1,94 mg propyleenglycol (E1520) en 630 mg glycerol (E422).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Drank
Heldere, kleurloze tot lichtgeel gekleurde drank.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Miprosed is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen van 6 maanden tot 14 jaar voor:

- Sedatie en angstvermindering voorafgaand aan diagnostische, chirurgische, therapeutische of endoscopische procedures.
- Premedicatie voorafgaand aan inductie van algehele anesthesie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Sedatie en angstvermindering voorafgaand aan diagnostische, chirurgische, therapeutische of endoscopische procedures:

Kinderen (6 maanden tot 14 jaar): 0,25 mg/kg tot 0,5 mg/kg toegediend 15-30 minuten voorafgaand aan de ingreep. Maximum per dosis: 20 mg.

Premedicatie voorafgaand aan inductie van algehele anesthesie:

Kinderen (6 maanden tot 14 jaar): 0,25 mg/kg tot 0,5 mg/kg toegediend 15-30 minuten voorafgaand aan de inductie van anesthesie. Maximum per dosis: 20 mg.

De dosis moet worden aangepast aan het gewicht van de patiënt en worden toegediend afgerond op de dichtstbijzijnde schaalverdeling op de spuit in milliliter. De maximale dosis mag niet hoger zijn dan 20 mg midazolam, ook voor kinderen die meer dan 80 kg (0,25 mg/kg) of 40 kg (0,5 mg/kg) wegen. Bij kinderen met overgewicht moet de dosis worden toegediend tot een maximum van 20 mg, afhankelijk van het werkelijke lichaamsgewicht. De algemene nuchterheidsrichtlijnen moeten worden nageleefd voorafgaand aan sedatie met Miprosed.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosis nodig, maar midazolam moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met chronisch nierfalen, aangezien de eliminatie van midazolam kan worden vertraagd en de effecten langdurig kunnen zijn (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie vermindert de klaring van midazolam, met daardoor een toename van de terminale halfwaardetijd. De klinische effecten kunnen daarom sterker en langduriger zijn, vandaar dat zorgvuldige controle van de klinische effecten en vitale functies wordt aanbevolen na toediening van midazolam bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Miprosed is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Kinderen jonger dan 6 maanden

De veiligheid en werkzaamheid van midazolam bij kinderen van 0 tot 6 maanden voor de hierboven genoemde indicaties zijn niet vastgesteld. Miprosed dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 maanden.

Wijze van toediening

Alleen voor orale toediening.

De drank moet worden toegediend met de bijgeleverde orale spuit.

Miprosed kan worden vermengd en toegediend met appelsap en verdunde zwartebessenlimonade.

Raadpleeg rubriek 6.6 voor eventuele speciale voorzorgsmaatregelen met betrekking tot hanteren of toediening van het product.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Ernstig respiratoir falen of acute respiratoire depressie
- Myasthenia gravis
- Slaapapneu
- Anatomische ademhalingsinsufficiëntie of longaandoeningen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Midazolam mag alleen worden toegediend door ervaren artsen in een omgeving die volledig is uitgerust voor het monitoren en ondersteunen van de respiratoire en cardiovasculaire functies en door personen die specifiek zijn opgeleid in het herkennen en behandelen van verwachte ongewenste voorvallen, waaronder respiratoire en cardiale reanimatie.

Midazolam moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie, hartfalen of chronisch nierfalen. Midazolam en het metaboliet ervan kunnen zich ophopen bij patiënten met chronisch nierfalen of leverfalen en de klaring van midazolam kan afnemen bij patiënten met hartfalen.

Orale midazolam moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een slechte algemene gezondheid, omdat ze gevoeliger zijn voor de effecten van benzodiazepinen op het centrale zenuwstelsel.

Risico door gelijktijdig gebruik van opioïden:

Gelijktijdig gebruik van midazolam en opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen zoals midazolam met opioïden worden voorbehouden aan patiënten voor wie geen alternatieve behandeling mogelijk is. Als wordt besloten om midazolam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn (zie ook de algemene doseringsaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners (indien van toepassing) te informeren zodat ze zich bewust zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Respiratoire insufficiëntie

Midazolam moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie, omdat midazolam de ademhaling verder kan deprimeren.

Pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden

Gezien de hogere verhouding van metabolieten ten opzichte van het oorspronkelijke geneesmiddel bij jongere kinderen kan een vertraagde respiratoire depressie als gevolg van hoge actieve metabolietenconcentraties niet worden uitgesloten bij kinderen jonger dan 6 maanden. Midazolam als drank dient daarom niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 maanden.

Gewijzigde eliminatie van midazolam

Midazolam moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met chronisch nierfalen of een verminderde lever- of hartfunctie. Midazolam kan zich ophopen bij patiënten met chronisch nierfalen of een verminderde leverfunctie, terwijl het bij patiënten met een verminderde hartfunctie een verminderde klaring van midazolam kan veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik met andere benzodiazepinen

Verzwakte patiënten zijn vatbaarder voor de effecten van benzodiazepinen op het centrale zenuwstelsel (CZS) en daarom kunnen lagere doseringen nodig zijn.

Medische voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik

Midazolam moet worden vermeden bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Gelijktijdig gebruik van alcohol / depressiva van het centrale zenuwstelsel (CZS-depressiva)

Gecombineerd gebruik van midazolam en alcohol en/of depressiva van het centrale zenuwstelsel (CZS-depressiva) moet worden vermeden. Een dergelijke combinatie verhoogt waarschijnlijk de klinische effecten van midazolam, welke een diepe sedatie of een klinisch significante respiratoire depressie kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Amnesie

Midazolam kan anterograde amnesie veroorzaken. Dit effect is zeer wenselijk in situaties zoals voor en tijdens chirurgische en diagnostische ingrepen, waarvan de duur rechtstreeks gerelateerd is aan de toegediende dosis (zie Ontslag hieronder).

Paradoxe reacties

Reacties zoals agitatie, onvrijwillige bewegingen (waaronder tonisch/clonische bewegingen en spiertrekkingen), hyperactiviteit, vijandigheid, woedeaanvallen, agressie en paroxysmale opwindings zijn gemeld. Als dergelijke reacties zich voordoen, moet de reactie op midazolam en alle andere geneesmiddelen, inclusief plaatselijke anesthesie, worden geëvalueerd voordat verder wordt gegaan.

Ontslag

Het wordt aanbevolen dat kinderen die orale midazolam krijgen na de operatie worden ontslagen onder begeleiding van een ouder of voogd.

Waarschuwing in verband met hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) in elke ml drank, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties tussen geneesmiddelen

Midazolam wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. CYP3A4-remmers en -inductoren hebben het potentieel om de plasmaconcentraties en daardoor de effecten van midazolam respectievelijk te verhogen en verlagen, waardoor doseringsaanpassingen nodig zijn. Farmacokinetische interacties met CYP3A4-remmers en -inductoren zijn meer uitgesproken voor orale dan voor oromucosale of parenterale midazolam, omdat CYP3A4-enzymen ook aanwezig zijn in het bovenste deel van het maag-darmkanaal. Daarom wordt zorgvuldige monitoring van de klinische effecten en vitale functies aanbevolen tijdens het gebruik van midazolam met een CYP3A4-remmer, zelfs na een enkele dosis.

Rifampicine

7 dagen van 600 mg eenmaal daags verminderde de plasmaconcentratie van intraveneuze midazolam met ongeveer 60%. De terminale halfwaardetijd nam af met ongeveer 50-60%.

Kruiden

Sint-Janskruid verminderde de plasmaconcentraties van midazolam met ongeveer 20-40%, wat gepaard ging met een daling van de terminale halfwaardetijd van ongeveer 15-17%. Afhankelijk van het specifieke sint-janskruidextract kan het CYP3A4-inducerende effect variëren.

Het effect van CYP3A4-remmers kan groter zijn bij zuigelingen.

Anesthetica en verdovende pijnstillers

Fentanyl kan de klaring van midazolam verminderen.

Anti-epileptica

Na herhaalde toediening van carbamazepine of fenytoïne wordt de plasmaconcentratie van orale midazolam met maar liefst 90% verminderd en de terminale halfwaardetijd met 60%.

Calciumkanaalblokkers

Van diltiazem en verapamil is aangetoond dat ze de klaring van midazolam en andere benzodiazepinen verminderen en hun werking kunnen versterken. Een enkele dosis diltiazem verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam met ongeveer 25% en de terminale halfwaardetijd werd verlengd met 43%.

H2-receptorantagonisten en zweergenezende geneesmiddelen

Van cimetidine, ranitidine en omeprazol is aangetoond dat ze de klaring van midazolam en andere benzodiazepinen verminderen en hun werking kunnen versterken. Van cimetidine is aangetoond dat het de plasmaconcentratie van diazepam en metabolieten met 57% verhoogt.

Substantie P-antagonisten

Aprepitant veroorzaakt een dosisafhankelijke verhoging van de plasmaconcentraties van orale Midazolam. De plasmaconcentratie van orale Midazolam nam 3,3-voudig toe na een dosis van 80 mg/dag aprepitant op dag 5 en de terminale halfwaardetijd nam 2-voudig toe.

Xanthines

Het metabolisme van midazolam en andere benzodiazepinen wordt versneld door xanthines.

Dopaminerge geneesmiddelen

Midazolam kan remming van levodopa veroorzaken.

Spierverslappers

Midazolam kan versterking van spierverslappers veroorzaken, met verhoogde effecten van CZS-depressiva, bijvoorbeeld baclofen.

Nabilon

Gelijktijdige toediening met midazolam kan versterkte sedatie of respiratoire en cardiovasculaire depressie veroorzaken.

Voedsel

Grapefruitsap en cafeïne verminderen de klaring van midazolam en versterken de werking ervan.

Azoolantimycotica

Ketoconazol verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam 5-voudig, terwijl de terminale halfwaardetijd 3-voudig toenam.

Voriconazol verhoogde de blootstelling van intraveneuze midazolam 3-voudig, terwijl de eliminatiehalfwaardetijd 3-voudig toenam.

Fluconazol en itraconazol verhoogden beide de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam 2- tot 3-voudig, gepaard gaande met een 2,4-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd voor itraconazol en 1,5-voudig voor fluconazol.

Posaconazol verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam ongeveer 2-voudig.

Wanneer bolusdoses van midazolam (gegeven voor kortdurende sedatie) werden toegediend aan patiënten die itraconazol of fluconazol kregen, werd het effect van midazolam niet klinisch significant versterkt en is dosisvermindering niet nodig. Voor hoge doses midazolam kunnen dosisaanpassingen nodig zijn.

Macrolide-antibiotica

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

Clarithromycine verhoogde de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam 2,5-voudig, gepaard gaande met een 1,5- tot 2-voudige verhoging van de terminale halfwaardetijd.

Anticholinergica

Propiverine verminderde de lever- en darmwerking van CYP3A4 respectievelijk 0,89- en 0,80-voudig, wat gezamenlijk resulteert in een 1,46-voudige verhoging van de AUC van orale midazolam.

Selectieve serotonineheropnameremmers

Van fluvoxamine is aangetoond dat het CYP3A4-remmende eigenschappen heeft, waardoor de AUC en C_{max} van midazolam met ongeveer 60% worden verhoogd en de klaring met 30% wordt verminderd.

Nefazodon

De behandeling met nefazodon verhoogde de AUC_{0-∞} van midazolam ongeveer viervoudig en verdubbelde de C_{max}.

Glucocorticoiden (GC's)

Door het gebruik van GC's daalde de gemiddelde AUC van midazolam (63,9%), terwijl de totale klaring van midazolam werd verhoogd tot gemiddeld 125,7%. De terminale halfwaardetijd en AUC_{0-∞} van de metaboliet 1'-OH midazolam was significant afgenomen bij patiënten die GC's kregen.

HIV-proteaseremmers

Gelijktijdige toediening met proteaseremmers (bijv. Saquinavir en andere HIV-proteaseremmers) kan een sterke verhoging van de concentratie van midazolam veroorzaken. Bij gelijktijdige toediening met lopinavir die met ritonavir was versterkt namen de plasmaconcentraties van intraveneus midazolam 5,4-voudig toe, gepaard gaand met een vergelijkbare verhoging van de terminale halfwaardetijd.

Reverse-transcriptaseremmers:

Efavirenz: de verhouding van α -hydroxymidazolam (metaboliet gegenereerd door CYP3A4) neemt vijfvoudig toe in vergelijking met midazolam, wat het inductie-effect van efavirenz op CYP3A4 bevestigt.

Diverse geneesmiddelen

Atorvastatine vertoonde een 1,4-voudige toename van de plasmaconcentraties van intraveneuze midazolam in vergelijking met de controlegroep.

Farmacodynamische interacties tussen geneesmiddelen

De gelijktijdige toediening van midazolam met andere sedativa/hypnotica en CZS-depressiva, inclusief alcohol, zal waarschijnlijk resulteren in versterkte sedatie en respiratoire depressie.

Voorbeelden omvatten opiaatderivaten (gebruikt als analgetica, antitussiva of substitutiebehandelingen), antipsychotica, andere benzodiazepinen gebruikt als anxiolytica of hypnotica, barbituraten, propofol, ketamine, etomidaat, sedatieve antidepressiva, niet-recente H₁-antihistaminica en centraal werkende antihypertensiva.

Alcohol (inclusief alcoholbevattende geneesmiddelen) kunnen het sedatieve effect van midazolam duidelijk versterken. Het gebruik van alcohol dient absoluut te worden vermeden tijdens toediening van midazolam (zie rubriek 4.4).

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

Midazolam kan versterking van spierverslappers veroorzaken, met verhoogde effecten van CZS-depressiva, bijvoorbeeld baclofen.

Gelijktijdige toediening met midazolam kan versterkte sedatie of respiratoire en cardiovasculaire depressie veroorzaken.

Opioiden

Gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen zoals midazolam met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden als gevolg van het additieve effect van CZS-depressiva. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van midazolam bij vrouwen tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap.

Dierproeven wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Indien duidelijk nodig kan midazolam tijdens de

zwangerschap worden gebruikt. Bij toediening van midazolam in het derde trimester van de zwangerschap dient men rekening te houden met het risico voor pasgeboren zuigelingen.

Borstvoeding

Midazolam komt in kleine hoeveelheden in de borstvoeding terecht. Daardoor is het na een enkele dosis midazolam wellicht niet noodzakelijk te stoppen met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Dierproeven hebben geen vermindering van de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

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

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

Sedatie, amnesie, verminderde aandacht en verslechterde spierfunctie kunnen een nadelige invloed hebben op de rijvaardigheid, fietsen en op het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van midazolam dient de patiënt te worden gewaarschuwd geen voertuig te besturen of een machine te bedienen tot hij/zij volledig is hersteld.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van oraal toegediende Midazolam drank bij bewuste sedatie bij kinderen is geëvalueerd op basis van de resultaten van 32 klinische studies waaraan 4148 patiënten deelnamen. De frequentie van bijwerkingen is als volgt ingedeeld:

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 ($< 1/10.000$) en

Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie			
	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Hartaandoeningen				Kounis syndroom*
Oogaandoeningen		Diplopie		
Maagdarmsstelselaandoeningen		Misselijkheid Braken		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Complicatie door sedatie		
Zenuwstelselaandoeningen	Agitatie Somnolentie	Dyskinesie Ataxie Duizeligheid Hoofdpijn Dwangmatig lippen bijten Overmatige/geprolongeerde sedatie	Afasie	
Psychische stoornissen	Paradoxe reacties	Huilen Loopstoornissen	Boosheid Hallucinatie Stemmingswisselingen Agressie Schreeuwen Prikkelbaarheid	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hikken Respiratoire aandoeningen	Verminderde zuurstofverzadiging	

Chirurgische en medische verrichtingen		Endotracheale intubatie		
Bloedvataandoeningen			Hypotensie	

*vooral na parenterale toediening

Op basis van de beschikbare klinische studies die het gebruik van orale midazolam als premedicatie voorafgaand aan de inductie van anesthesie melden, is het niet mogelijk geweest om de frequentie van bijwerkingen in te schatten. De bijwerkingen die in deze klinische studies zijn gemeld bij patiënten die oraal midazolam toegediend krijgen, zijn onder andere: misselijkheid, braken, kwijlen, hypoxie, hypertensie, tachycardie, agitatie, duizeligheid, euforie, excitatie, rusteloosheid en nachtelijke enuresis.

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.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met midazolam kan levensbedreigend zijn als bij de patiënt sprake is van reeds aanwezige respiratoire of cardiale insufficiëntie, of in combinatie met andere CZS-depressiva (inclusief alcohol).

Overdosering met benzodiazepinen manifesteert zich gewoonlijk in gradaties van depressie van het centrale zenuwstelsel variërend van slaperigheid tot coma. In milde gevallen zijn de symptomen onder meer slaperigheid, geestelijke verwardheid en lethargie; in ernstiger gevallen kunnen de symptomen ataxie, hypotonie, hypotensie en respiratoire depressie omvatten, in zeldzame gevallen coma en in zeer zeldzame gevallen overlijden.

Behandeling

Bij de behandeling van overdosering met ongeacht welk geneesmiddel dient men zich te realiseren dat mogelijk meerdere middelen zijn ingenomen.

In de meeste gevallen is bewaking van vitale functies noodzakelijk. Men dient bij intensive care speciaal te letten op de respiratoire en cardiovasculaire functies.

Na overdosering met orale midazolam dient braken te worden geïnduceerd (binnen één uur) wanneer de patiënt bij bewustzijn is, of maagspoeling wordt uitgevoerd waarbij de luchtweg wordt beschermd wanneer de patiënt bewusteloos is. Wanneer het geen nut heeft de maag te ledigen, dient actieve koolstof te worden gegeven om absorptie te verminderen. Men dient bij intensive care speciaal te letten op de respiratoire en cardiovasculaire functies.

Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, benzodiazepinederivaten,
ATC-code: N05CD08

Midazolam is een derivaat van de imidazobenzodiazepinegroep. De vrije base is een lipofiele stof met een lage oplosbaarheid in water. De basische stikstof op positie 2 van het

imidazobenzodiazepineringsysteem maakt het mogelijk dat midazolam het hydrochloridezout met zuren vormt. Deze produceren een stabiele oplossing die geschikt is voor orale toediening.

Werkingsmechanisme

Midazolam is een derivaat van de imidazobenzodiazepinegroep. De farmacologische effecten van benzodiazepinen zijn het gevolg van omkeerbare interacties met de gamma-aminoboterzurreceptor (GABA) in het centrale zenuwstelsel (CZS). Benzodiazepinen intensiveren de fysiologische mechanismen van GABA, de meest voorkomende remmende neurotransmitter binnen het CZS.

Farmacodynamische effecten

De farmacologische werking van midazolam wordt gekenmerkt door een korte duur door de snelle metabole transformatie. Midazolam heeft een anticonvulsief effect. Het heeft ook een uitgesproken sterk sedatief en slaapinducerend effect en een anxiolytisch en een spierontspannend effect.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pediatrisch gebruik

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden de veiligheid, werkzaamheid en haalbaarheid van orale midazolam-premedicatie bij kinderen geëvalueerd in een ambulante chirurgische eenheid. Tachtig niet-gemedicineerde kinderen (ASA PS klasse I of II, leeftijd 1-6 jaar) werden willekeurig toegewezen aan een van de vier groepen die 0,5, 0,75 of 1,0 mg/kg midazolam of een placebo kregen 30 minuten voorafgaand aan de scheiding van de ouders. De scores voor hartslag, systolische bloeddruk, arteriële zuurstofverzadiging, ademhalingsnelheid, sedatie en anxiolyse werden geregistreerd voorafgaand aan de premedicatie, elke vijf minuten gedurende 30 minuten en vervolgens tijdens de inductie van de anesthesie en het herstel. Het bleek dat de hartslag, systolische bloeddruk, arteriële zuurstofverzadiging en ademhalingsnelheid onveranderd waren tijdens het onderzoek. De scores voor sedatie en anxiolyse in de met midazolam behandelde groepen waren hoger dan die in de placebogroep en de anxiolyse op het moment van de scheiding van de ouders werd als uitstekend beoordeeld bij 80-90% van de kinderen die midazolam kregen. Sedatie en anxiolyse verschilden echter niet tussen de drie midazolamgroepen. De gemiddelde tijd tot ontslag uit het ziekenhuis was voor alle vier de groepen gelijk. De bijwerkingen, het verlies van evenwicht en hoofdcontrole, wazig zicht en dysforische reacties werden alleen waargenomen bij de groepen met 0,75 en 1,0 mg/kg midazolam. De studie concludeerde dat 0,5 mg/kg orale midazolam een veilige en effectieve premedicatie is en dat 0,75 en 1 mg/kg geen extra voordeel biedt, maar wel meer bijwerkingen kan veroorzaken.

In een prospectieve klinische studie gericht op het bepalen van de effectiviteit van orale midazolam in samenwerking met de proefpersonen voorafgaand aan algehele anesthesie voor tandheelkundige behandeling en bij het in herinnering brengen van de pre-anesthetische fasen, werden 62 gezonde niet-coöperatieve kinderen willekeurig verdeeld in studie- en controlegroepen. De kinderen kregen 20 ml sinaasappelsap, 20 minuten voorafgaand aan de anesthesie. Het sap van de testgroep bevatte 0,5 mg/kg midazolam en dat van de controlegroep bevatte geen medicatie. Het inductie- en onderhoudsproces van de anesthesie waren vergelijkbaar bij beide groepen. Het gedrag van proefpersonen bij scheiding van de ouders, hun medewerking tijdens de intraveneuze katheterisatie en het in herinnering brengen van de pre-anesthetische gebeurtenissen werden geregistreerd. De gegevens werden geanalyseerd met behulp van de chi-kwadraattoets en de Mann-Whitney-toets. De meeste kinderen in de testgroep hadden een comfortabele scheiding van de ouders, rustige IV-katheterisatie en 90% van de proefpersonen herinnerden zich de pre-anesthetische gebeurtenissen niet. De auteurs concludeerden dat premedicatie met 0,5 mg/kg orale midazolam effectief is voor een comfortabele scheiding van kinderen van ouders en rustige IV-katheterisatie en ook het vergeten van de pre-anesthetische gebeurtenissen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Midazolam wordt snel geabsorbeerd na orale toediening en is onderhevig aan een aanzienlijk first-pass darm- en levermetabolisme. De farmacokinetiek van midazolam en zijn belangrijkste metaboliet, α -hydroxymidazolam, en de absolute biologische beschikbaarheid van midazolamhydrochloridesiroop werden bestudeerd bij pediatrie patiënten van verschillende leeftijden (6 maanden tot <16 jaar) met een doseringsbereik van 0,25 tot 1 mg/kg. De gemiddelde T_{max} -waarden van de verschillende dosisgroepen (0,25, 0,5 en 1 mg/kg) variëren van 0,17 tot 2,65 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van de midazolamdrank bij pediatrie patiënten is tussen 36% en 50%, wat niet beïnvloed wordt door de leeftijd of het gewicht van het kind. De $AUC_{0-\infty}$ -verhouding van α -hydroxymidazolam tot midazolam voor de orale dosis bij pediatrie patiënten is hoger dan voor een IV-dosis (0,38 tot 0,75 versus 0,21 tot 0,39 voor de leeftijdsgroep van 6 maanden tot <16 jaar) en de $AUC_{0-\infty}$ -verhouding van α -hydroxymidazolam tot midazolam voor de orale dosis is hoger bij pediatrie patiënten dan bij volwassenen (0,38 tot 0,75 versus 0,40 tot 0,56).

Het voedsel effect is niet getest met de midazolamdrank. Wanneer een orale midazolamtablet van 15 mg samen met voedsel werd toegediend aan volwassenen, werd de absorptie en dispositie van midazolam niet beïnvloed. Eten is over het algemeen gecontra-indiceerd voorafgaand aan sedatie van patiënten voor procedures.

Distributie

Midazolam is zeer lipofiel en distribueert extensief. De mate van plasma-eiwitbinding van midazolam is matig hoog en concentratie-onafhankelijk. Bij volwassenen en pediatrie patiënten ouder dan 1 jaar wordt midazolam voor ongeveer 97% gebonden aan plasma-eiwit, voornamelijk albumine. Bij gezonde vrijwilligers wordt α -hydroxymidazolam tot 89% gebonden. Bij pediatrie patiënten (6 maanden tot <16 jaar) die 0,15 mg/kg IV midazolam krijgen, varieert het gemiddelde steady-state distributievolume van 1,24 tot 2,02 L/kg.

Er is een trage en onbelangrijke passage van midazolam in de liquor cerebrospinalis. Bij de mens is aangetoond dat midazolam de placenta traag passeert en in de foetale circulatie komt. Kleine hoeveelheden midazolam worden aangetroffen in moedermelk.

Biotransformatie

Midazolam wordt primair in de lever en de darm gemetaboliseerd door het menselijke cytochroom P450 IIIA4 (CYP3A4) tot zijn farmacologisch actieve metaboliet, α -hydroxymidazolam, gevolgd door glucuronidatie van de α -hydroxylmetaboliet die in ongeconjugeerde en geconjugeerde vorm in menselijk plasma aanwezig is. De α -hydroxymidazolamglucuronide wordt vervolgens uitgescheiden in de urine. α -hydroxymidazolam is equipotent en even effectief als onveranderd midazolam. Na orale of intraveneuze toediening wordt 63% tot 80% van midazolam in de urine teruggewonnen als α -hydroxymidazolamglucuronide. Er is geen significante hoeveelheid oorspronkelijk geneesmiddel of metabolieten uit de urine te extraheren voorafgaand aan bèta-glucuronidase- en sulfatasedeconjugatie, wat erop duidt dat de urinemetabolieten voornamelijk als conjugaten worden uitgescheiden.

Midazolam wordt ook gemetaboliseerd tot twee andere secundaire metabolieten: 4-hydroxymetaboliet (ongeveer 3% van de dosis) en 1,4-dihydroxymetaboliet (ongeveer 1% van de dosis) worden in kleine hoeveelheden in de urine uitgescheiden als conjugaten.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van midazolam varieert van 2,2 tot 6,8 uur na eenmalige orale doses van 0,25, 0,5 en 1 mg/kg midazolam (orale midazolamhydrochlorideoplossing). Vergelijkbare resultaten (variërend van 2,9 tot 4,5 uur) voor de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd werden waargenomen na intraveneuze toediening van 0,15 mg/kg midazolam aan pediatrie patiënten (6 maanden tot <16 jaar). In

dezelfde groep patiënten die de IV-dosis van 0,15 mg/kg kregen, varieerde de gemiddelde totale klaring van 9,3 tot 11 mL/min/kg.

Lineariteit/non-lineariteit

Midazolam vertoont een lineaire farmacokinetiek tussen orale doses van 0,25 tot 1 mg/kg (tot een maximale dosis van 40 mg) bij de leeftijdsgroepen van 6 maanden tot <16 jaar.

Speciale populaties:

Nierinsufficiëntie:

Hoewel de farmacokinetiek van intraveneus midazolam bij volwassen patiënten met chronisch nierfalen verschilde van die van personen met een normale nierfunctie, waren er geen veranderingen in de distributie, eliminatie of klaring van het ongebonden geneesmiddel bij patiënten met nierfalen. De effecten van nierinsufficiëntie op de actieve metabooliet α -hydroxymidazolam zijn echter onbekend.

Leverinsufficiëntie:

Een chronische leveraandoening verandert de farmacokinetiek van midazolam. Na orale toediening van 15 mg midazolam waren de C_{max} - en biobeschikbaarheidswaarden respectievelijk 43% en 100% hoger bij volwassen patiënten met levercirrose dan bij volwassen personen met een normale leverfunctie. Bij dezelfde patiënten met levercirrose werd na IV-toediening van 7,5 mg midazolam de klaring van midazolam met ongeveer 40% verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd met ongeveer 90% verhoogd in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie. Midazolam moet worden getitreerd voor het gewenste effect bij patiënten met een chronische leveraandoening.

Congestief hartfalen:

Na orale toediening van 7,5 mg midazolam was de eliminatiehalfwaardetijd 43% hoger bij volwassen patiënten met congestief hartfalen dan bij controlepersonen.

Pasgeborenen:

Miprosed is niet onderzocht bij pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De relatie tussen plasmaconcentratie en sedatie- en anxiolysescores van orale midazolamsiroop (enkelvoudige orale doses van 0,25, 0,5 of 1 mg/kg) werd onderzocht in drie leeftijdsgroepen van pediatrische patiënten (6 maanden tot <2 jaar, 2 tot <12 jaar en 12 tot <16 jaar). In deze studie werden de sedatiescores van de patiënt geregistreerd bij aanvang en met intervallen van 10 minuten tot 30 minuten na orale toediening tot een bevredigende sedatie ("slaperig" of "in slaap maar gevoelig voor licht schudden" of "in slaap en niet gevoelig voor licht schudden") werd bereikt. De anxiolysescores werden gemeten op het moment dat de patiënt van zijn/haar ouders werd gescheiden en bij de inductie van het masker. De resultaten van de analyses toonden aan dat de gemiddelde plasmaconcentratie van midazolam en het gemiddelde van midazolam plus α -hydroxymidazolam voor patiënten met een sedatiescore van 4 (in slaap maar gevoelig voor licht schudden) significant verschillen van de gemiddelde concentraties voor patiënten met een sedatiescore van 3 (slaperig), wat significant verschilt van de gemiddelde concentraties voor patiënten met een sedatiescore van 2 (wakker/kalm). De statistische analyse geeft aan dat hoe groter de concentratie van midazolam, of midazolam plus α -hydroxymidazolam, hoe groter de maximale sedatiescore bij pediatrische patiënten. Een dergelijke trend werd niet waargenomen tussen de anxiolysescores en de gemiddelde midazolamconcentratie of het gemiddelde van de concentratie van midazolam plus α -hydroxymidazolam; anxiolyse is echter een meer variabele surrogaatmeting van de klinische respons.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit

bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucralose
Glycerol (E422)
Zoutzuur, verdund
Sinaasappelsmaak (bevat propyleenglycol (E1520))
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Miprosed is onverenigbaar met cranberrysap.

6.3 Houdbaarheid

12 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen fles met verzegelde, moeilijk door kinderen te openen, witte plastic dop met polypropyleen binnenzijde, polyethyleen buitenzijde en een voering van geëxpandeerd polyethyleen (EPE) met 1 ml orale spuit met 0,01 ml schaalverdeling en een 5 ml orale spuit met 0,1 ml schaalverdeling geleverd met een spuitadapter.

Verpakkingsgrootte: Elke doos bevat één 15 ml amberkleurige glazen fles met 7,5 ml drank.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

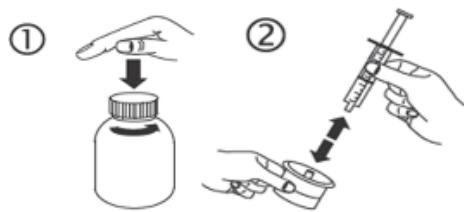
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Niet gebruiken als de oplossing niet duidelijk is (bijvoorbeeld deeltjes zijn aanwezig).

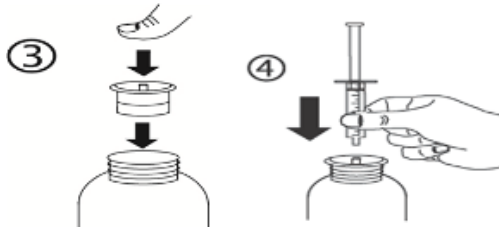
Elke fles is bedoeld voor gebruik door één patiënt. Werp de fles en doseerspuit onmiddellijk na gebruik weg.

Instructies voor het gebruik van de spuit:

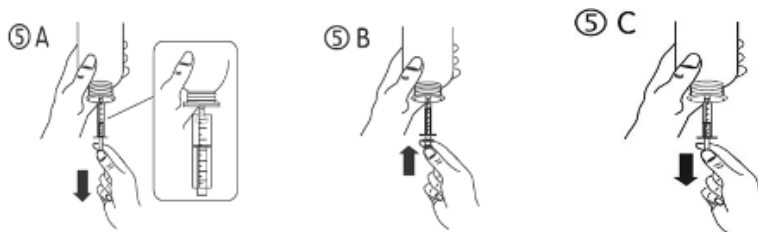
- a) Open de fles: druk op de dop en draai deze linksom (figuur 1). Scheid de adapter van de spuit (figuur 2).



- b) Steek de adapter in de flessenhals (figuur 3). Zorg dat deze goed vastzit. Neem de spuit en plaats deze in de opening van de adapter (figuur 4).



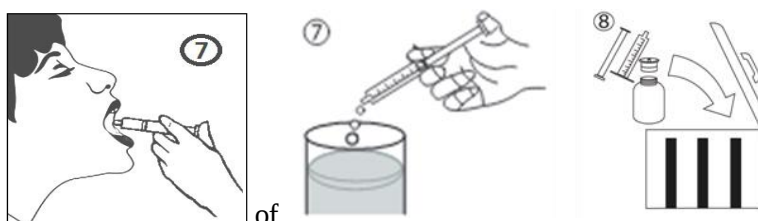
- c) Keer de fles ondersteboven. Vul de spuit met een kleine hoeveelheid oplossing door de zuiger omlaag te trekken (figuur 5A) en duw de zuiger vervolgens omhoog om een eventuele luchtbel te verwijderen (figuur 5B). Trek de zuiger omlaag tot aan de maatstreep die overeenkomt met de door de arts voorgeschreven hoeveelheid in milliliter (ml) (figuur 5C).



- d) Keer de fles omhoog (figuur 6A). Verwijder de spuit uit de adapter (figuur 6B).



- e) De spuit moet in de mond van de patiënt worden gehouden en de inhoud van de spuit moet vervolgens in de zijkant van de mond worden geleegd en doorgeslikt. Als alternatief kan de inhoud van de spuit worden vermengd met appelsap of verdunde zwartebessenlimonade in een glas. De volledige inhoud van het glas moet worden opgedronken (figuur 7). Werp de fles, de orale spuit, de spuitadapter en alle eventuele ongebruikte inhoud na gebruik weg in een geschikte verpakking (figuur 8) volgens de lokale voorschriften voor gereguleerde stoffen en farmaceutische hulpmiddelen.



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

Syri Pharma Limited,
Floor 0, 1 WML,
1 Windmill Lane,
D02 F206,
Dublin 2, Ierland

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

Miprosed 5 mg/ml drank

RVG 124214

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juli 2020

Datum van laatste hernieuwing: 01 april 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 23 september 2024